

**Biológiailag aktív nitrogén–heterociklusok szintézise  
palládium–katalizált reakciókkal**

Doktori értekezés

Készítette: Fekete Melinda

Témavezető: Dr. Novák Lajos  
egyetemi tanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2007

## TARTALOMJEGYZÉK

Biológiailag aktív nitrogén–heterociklusok szintézise palládium–katalizált reakciókkal. 1 Doktori értekezés.....	1
Készítette: Fekete Melinda.....	1
Témavezető: Dr. Novák Lajos..... egyetemi tanár.....	1 1
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem.....	1
Szerves Kémia és Technológia Tanszék.....	1
2007.....	1
TARTALOMJEGYZÉK.....	2
A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke:.....	4
I. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK.....	5
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
II.1. Bevezetés.....	8
II.2. A pszichofarmakológia.....	9
II.2.1. A pszichofarmakológia története.....	9
II.2.2. Kommunikáció az idegsejtek között.....	9
II.2.3. A szerotonin előfordulása és szerepe a szervezetben.....	10
II.2.4. A szerotonerg rendszer kóros megváltozása és kezelése.....	13
II.2.5. Szerotonin receptorok és működésük.....	16
II.3. Indol- és kinolinvázas vegyületek szintézise.....	18
II.3.1. Indolvázis vegyületek szintézise.....	18
II.3.2. Kinolinvázas vegyületek előállítása.....	20
II.3.3. N-(cikloalkil)aminokinolinok előállítása.....	20
II.4. Vinca alkaloidok.....	23
II.4.1. Daganatellenes vegyületek a természetben.....	23
II.4.2. A Catharanthus roseus és alkaloidjai.....	23
II.4.3. Vinca alkaloidok daganatellenes hatásának mechanizmusa.....	26
II.4.4. Vinca alkaloidok bioszintézise.....	27
II.4.5. A vindolin (67) kémiai módosításai.....	28
II.5. Palládium-katalizált kapcsolások: a Suzuki- és Buchwald reakció.....	31
II.5.1. A Suzuki-reakció.....	31
II.5.2. A Suzuki-reakció mechanizmusa.....	33
II.5.3. Bórvegyületek előállítása.....	34
II.5.4. Néhány példa Suzuki-reakcióra indolvázon.....	35
II.5.5. A Buchwald-reakció.....	36
II.5.6. A Buchwald-reakció mechanizmusa.....	38
III. ELMÉLETI RÉSZ.....	40
III.1. 5-Ariltriptamin származékok előállítása.....	40
III.1.1. A [3-(2-aminoetil)]-5-bróm-1H-indol-2-karbonsav etilészter Suzuki-reakciója.....	41
III.1.2. Optimalizálás 5-ariltriptaminok szintéziséhez.....	45
III.1.3. 5-Bróm-3-{2-[(2-hidroxibenzoil)amino]etil}-1H-indol-2-karbonsav etilészter reakciója fenilboronsavakkal.....	46
III.1.4. Kísérletek gyűrűzárásra.....	49
III.2. N-szubsztituált aminokinaldinok előállítása.....	52

III.2.1. Kísérletek az 5-piperazinil-kinaldin előállítására.....	52
III.2.2. Kísérletek 5-hidroxikinaldin előállítására kinaldin-5-szulfonsavon keresztül.....	55
III.2.3. 5-Hidroxikinaldin előállítása Skraup-reakcióval.....	56
III.2.4. Optimalizálás az 5-piperidinil-kinaldin (9b) előállítására.....	58
III.2.5. 5-(Cikloalkilamino)kinaldinok előállítása (9) Buchwald-reakcióval.....	62
III.3. Vindolinszármazékok.....	65
III.3.1. Célkitűzések.....	65
III.3.2. Kiindulási anyagok előállítása.....	65
III.3.3. Előkísérletek 15-brómvindolinnal.....	66
III.3.4. Optimalizálás 15-brómvindolinnal.....	67
III.3.5. Optimalizálás 15-jódvindolinnal.....	68
III.3.6. Szubsztituált fenilvindolinok előállítása.....	69
III.4. Farmakológiai vizsgálatok.....	72
IV. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	74
ÖSSZEFOGLALÁS.....	89
IRODALOMJEGYZÉK.....	92

## A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke:

5-HIAA: 5-hidroxi-indol-3-ecetsav

5-HT: 5-hidroxitriptamin, szerotonin

Binap: 2,2'-*bisz*(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil

cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát

CNS: central nervous system

DAG: diacilglicerol

DKE: diklóretán

DME: dimetoxietán

Dppb: 1,4-*bisz*(difenilfoszfino)bután

Dppf: 1,1'-*bisz*(difenilfoszfino)ferrocén

Dppp: 1,3-*bisz*(difenilfoszfino)propán

EPS: extrapiramidal side-effects, extrapiramidális mellékhatások

HeLa S3: humán cervix hámsejtek karcinóma sejtvonala

IP<sub>3</sub>: inozitol-1,4,5-trifoszfát

MAO: monoamino-oxidáz

MW: microwave, mikrohullámú reaktor

PCy<sub>3</sub>: triciklohexilfoszfin

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: *trisz*(dibenzilidénaceton) dipalládium(0)

PdCl<sub>2</sub>\*DPEphos: *Bisz*(difenilfoszfinofenil)éter PdCl<sub>2</sub> komplex

PPFA: 2-(2'-difenilfoszfinoferrocenil)-*N,N*-dimetilaminoetán

S-Phos: 2-diciklohexilfoszfino-2',6'-dimetoxi-1,1'bifenil

SSRI: selective serotonin reuptake-inhibitor

## I. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

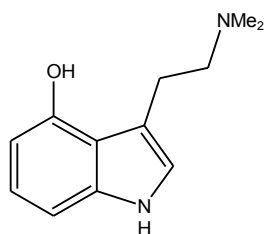
Doktori munkám során három, kémiaailag különböző vegyületcsoporttal foglalkoztam:

- Olyan triptamin- és kinolinszármazékok előállítása volt a feladatom, melyek várhatóan pszichofarmakológiai aktivitást mutatnak.
- Az indolvázias vindolin alkaloid származékait a feltételezett daganatellenes hatásspektrum okából szintetizáltam.

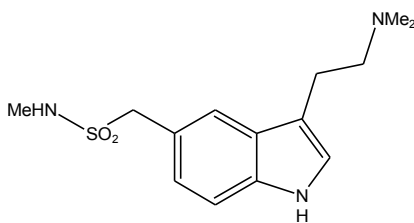
Mindhárom vegyületcsoport esetében az új vegyületek szintéziséhez Pd-katalizált reakciókat (Suzuki- és Buchwald-reakció) alkalmaztam.

Az endogén molekulához hasonló szerkezetű vegyületektől a szerkezet-hatás összefüggés miatt az endogén anyaghoz hasonló receptorkötődés és hatás várható. Ezt az összefüggést már régen felismerték a kutatók, és az új gyógyszerek kifejlesztésénél ki is használják.

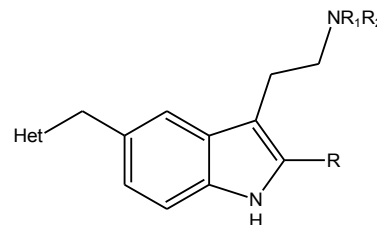
A szerotonin rendszerre ható vegyületek nagy része tartalmaz triptamin egységet. Például a dietiltriptamin és a psilocin **(1)** antagonistaként hat a szerotonerg receptorokra, míg a bufotenin (dimetilszerotonin) és a sumatriptan **(2)** esetében az agonista hatást lehet a gyógyszeres terápiában felhasználni<sup>1,2</sup>. A sumatriptant, mely 5-HT<sub>1D</sub> agonista, kiterjedten használják a migrén kezelésére. Az 5-ös helyzetben heterociklusos szubsztituenst tartalmazó vegyületek **(3)** az irodalomban 5-HT<sub>1B</sub> és 5-HT<sub>1D</sub> agonistaként ismertek<sup>3</sup>.



psilocin **(1)**



sumatriptan **(2)**

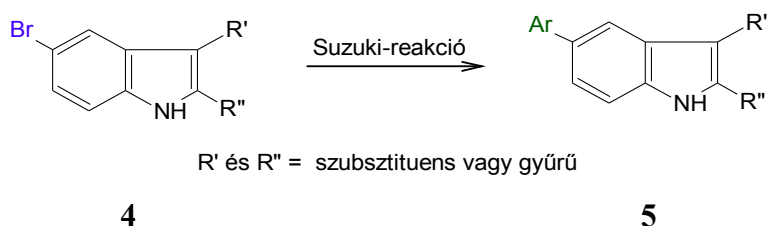


**3**

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: alkil, aril  
Het: oxazol, tiazol,  
szukcinimid, stb.

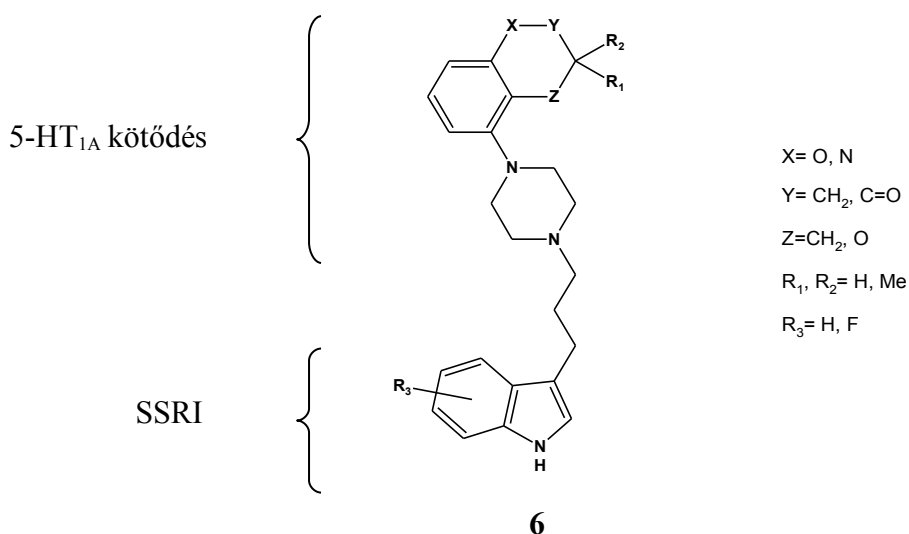
Ismeretes, hogy az aromás gyűrűvel szubsztituált aminosavak (pl. triptofán) nagy kiterjedésű lipofil felülete lehetővé teszi a receptorokhoz való jobb kötődést és a membránokon, barriereken való átjutást (pl. vér-agy gát)<sup>4</sup>.

Az előbb leírtakat szem előtt tartva kísérleti munkám célja olyan triptaminszármazékok előállítása volt, melyek 5-ös helyzetben aromás gyűrűt tartalmaznak. Az ilyen típusú vegyületektől 5-HT-receptor kötődést és jó barrier-átjutást vártunk.

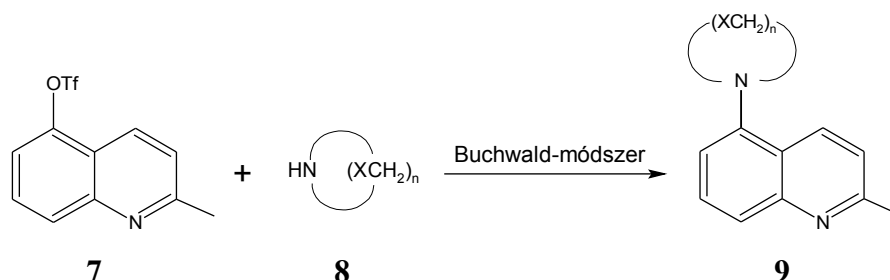


Más szerkezetű szerotonerg ágensek is léteznek, ezek gyakran tartalmaznak piperazin, propilpiperazin, vagy más, hattagú heterociklusos egységet, melyek jó ligandumai az 5-HT receptoroknak.

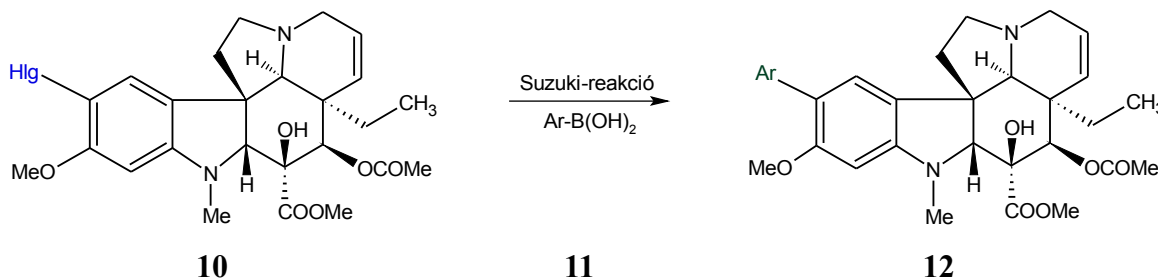
A molekulaszerkezet megfelelő tervezésével előállíthatók olyan vegyületek, melyek célzottan és szelektíven kötődnek több receptorhoz is. Ezek előnye, hogy többféle gyógyszerhatást fejtenek ki, viszont nem lépnek fel farmakokinetikai kölcsönhatások a különböző hatóanyagok között<sup>5</sup>. Ilyen felépítésű például az alábbi vegyületcsalád (6), melynek arilpiperazin része szelektíven kötődik az 5-HT<sub>1A</sub> receptorhoz (agonista és antagonistá hatást is leírtak), míg a triptamin rész szelektív szerotonin reuptake-inhibitor (SSRI)<sup>6</sup>.



Munkám során ciklusos aminokkal 5-ös helyzetben szubsztituált kinaldin-származékokat állítottam elő, melyektől szelektív 5-HT-receptor kötődés várható, valamint a szerkezet továbbépíthető egy SSRI egység kialakítása céljából.



Doktori munkám harmadik részében *Vinca* alkaloidok származékaival foglalkoztam. A *Catharanthus roseus* nevű kutyatejféléből izolált vincristin és vinblastin bisz-indol alkaloidok mint leukémia ellenes szerek vannak forgalomban. A szintén e növényből kinyerhető vindolin – mely a vincristin és vinblastin monomere – csak gyenge leukémia ellenes aktivitást mutat. Mivel a vincristin és vinblastin tulajdonképpen 15-ös helyzetben catharantinnal szubsztitált vindolinszármazékok, a hatás fokozása, és a mellékhatások csökkentése érdekében a vindolint 15-ös helyzetben aromás csoportokkal szubsztituáltam.



Szintetikus munkám során feladatomban volt az új származékok előállítása Suzuki- illetve Buchwald-reakcióval, valamint a kapcsolási módszer kifejlesztése és optimalizálása.

## II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### II.1. Bevezetés

Az emberiség mindig igyekezett gyógyítani a betegségeit, vagy legalább javítani azok lefolyását. Igényünk a jó közérzetre és a fájdalommentességre az emberi természet alapvető jellegzetessége, nem meglepő, hogy a legrégebbi feljegyzésekben is említik a gyógyhatású növényeket és alkalmazásukat. Ha visszatekintünk a gyógyítás történetének csak az időszámításunk utáni 2000 évére, ezen időszak több mint 90%-ában nem volt más gyógyszere az emberiségnek, mint a gyógynövény, illetve ennek szárított része, a drog. Jelenleg több, mint 12000 gyógynövény ismert a világon, pedig a Föld növénytakarójának még csak mintegy 6%-át vizsgálták meg kémiailag (Petri és mtsai, 1989)<sup>7</sup>. Ezekből mégis számtalan, a gyógyászat számára nélkülözhetetlen vegyületet izoláltak, mint például az alkaloidokat (a kínafa-kéregből a lázcsillapító kinint, a máktokból előállított simaizom görcsoldó papaverint és a kábító fájdalomcsillapító morfint), különböző, a szívelégtelenségi tünetegyüttesben széleskörűen alkalmazott, a gyűszűvirágból előállított szívglikozidokat, a növényi szteroidokat, amelyek a mai korszerű fogamzásgátló készítmények alapjait képezték, növényi vitaminokat, flavonoidokat vagy például a széles körben alkalmazott antibiotikumokat. Kevesen tudják, hogy a lázcsillapító hatású, világhírű aszpirin hatóanyaga is növényi eredetű, más kérdés, hogy évtizedek óta már ezt a vegyületet is szintetikusán állítják elő.

A kémia a 19. század elejétől szintén céljaul tűzte ki gyógyhatású anyagok felfedezését, előállítását. Kísérleteket végeztek az aktív anyagok izolálására, szerkezetük felderítésére, majd kémiai szintézisükre. Az alkaloidok direkt orvosi alkalmazásánál talán még nagyobb jelentőségű, hogy azok ún. lead-vegyületekként szolgálnak a kutatók számára: számtalan szerkezeti módosítást végeztek az alkaloidokon annak érdekében, hogy aktivitásukat fokozzák, illetve a kellemetlen vagy toxikus mellékhatásaikat kiküszöböljék.



## II.2. A pszichofarmakológia

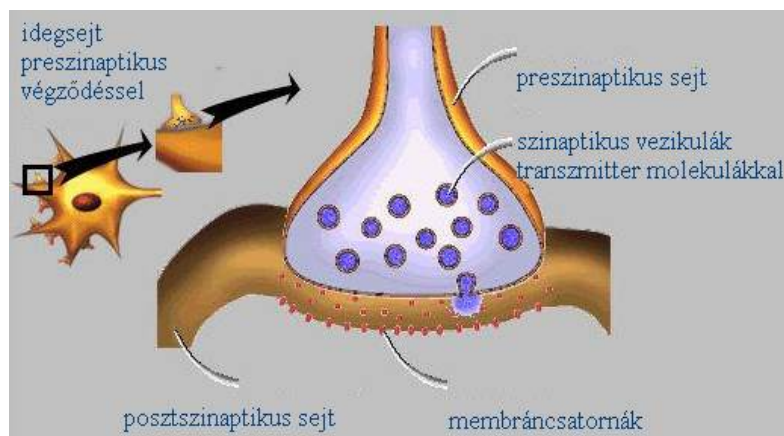
### II.2.1. A pszichofarmakológia története

A XX. század közepén gyökeres változás kezdődött a pszichiátriában. Ez jelentette a szoros értelemben vett biokémiai pszichiátria és a pszichofarmakológia megszületését és máig is tartó rohamos fejlődését: 1949-ben Cade felfedezte a lítium mániaellenes hatását, Schou 1954-ben a hangulatbetegségekben tapasztalt profilaktikus hatásáról számolt be; 1952-ben Delay és Denicker felfedezte a klórpromazint (Hibernal), mely forradalmi változást hozott a pszichotikus betegek kezelésében. Az ő nevükhöz fűződik a „neuroleptikum” elnevezés (1957) is. Ugyancsak az ötvenes évek eredménye az addig antituberkulotikus hatásáról ismert, monoaminoxidáz-bénítő iproniazid, illetve a triciklusos gyűrű szerkezetű imipramin (Melipramin) antidepresszív hatásának leírása. 1960-ban bevezették a klórdiazepoxidot, ami a szorongásos állapotok hatásos kezelésében jelentett újdonságot.

Bebizonyosodott, hogy a pszichofarmakológia eredményeit a kutatásban hasznosítani lehet; az agy kémiaiájának tanulmányozása ezen az úton mehet tovább.

### II.2.2. Kommunikáció az idegsejtek között

Mai ismereteink szerint az idegsejtek testünk azon sejtjei közé tartoznak, melyek neurotranszmitterek segítségével kommunikálnak egymással. Az információt – azaz a neurotranszmittert – a preszinaptikus sejt egy végződése bocsátja ki magából. A neurotranszmitter a szinaptikus vezikulákból kiszabadulva a szinapszisba jut, majd egy másik idegsejt posztzinaptikus végződésén lévő receptorhoz kapcsolódik.



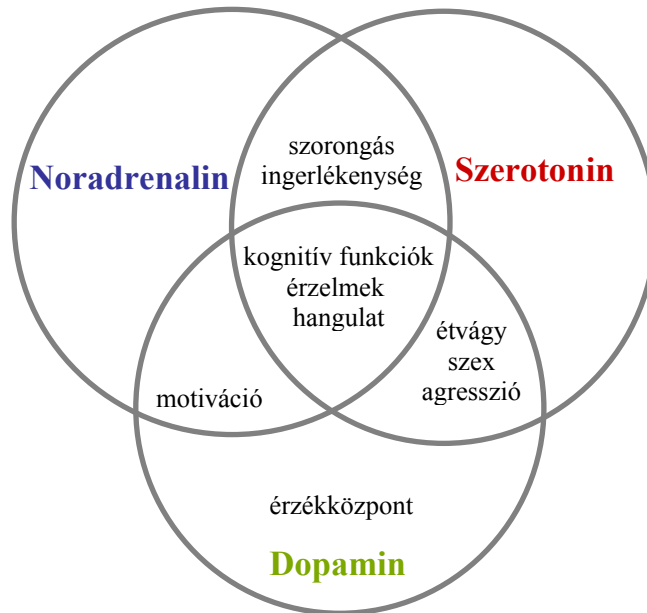
### 1. ábra: Szinapszis: az információátvitel helyszíne két idegsejt között

A neurotransmisszió molekuláris mechanizmusának kóros megváltozásai elvben a következőkből tevődhetnek össze<sup>8</sup>:

- Nyugalomban az idegsejtek több vagy kevesebb transzmittert szabadítanak fel (nyugalmi diszfunkció).
- A neuronok aktivitását szabályozó mechanizmusok (preszinaptikus gátló autoreceptorok) funkciózavarának következménye az egyes transzmitterek felszaporodása vagy csökkent termelődése.
- A receptorok neurotransmitter iránti érzékenysége csökken vagy fokozódik.
- Egyensúly-eltolódás az egyes transzmitterrendszerek között.
- A transzmitterek sejtmembránon keresztüli transzportja változik meg (a membrán permeabilitásának zavara).
- A transzmitterek sejten kívüli és sejten belüli lebomlása változik meg (a lebontást végző enzim kóros működése révén).
- A receptorok sűrűsége vagy transzmitter iránti érzékenysége csökken vagy fokozódik.

#### II.2.3. A szerotonin előfordulása és szerepe a szervezetben

Korábban azt hitték, hogy egy idegsejt csupán egyféle anyagot képes termelni és fogadni. Hamar kiderült azonban, hogy idegrendszerünkben számos neurotransmitter található, melyek bizonyos mértékben egymás receptoraira is hatással vannak. Ma már jól ismert, hogy a szerotonin, a dopamin és a noradrenalin együttesen befolyásolja, szabályozza az emberi pszichét illetve viselkedést, és a köztük lévő egyensúly felborulása idegrendszeri megbetegedésekhez vezet.

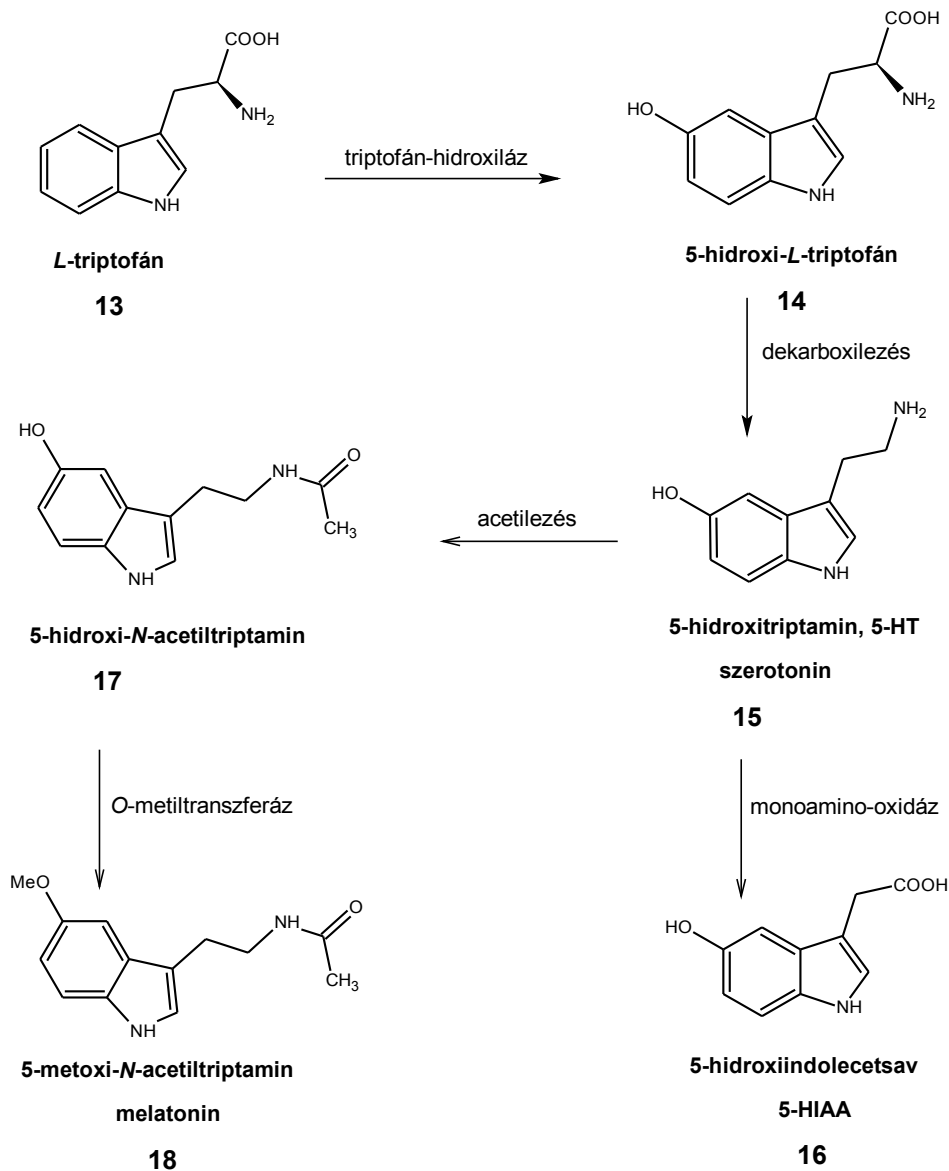


2. ábra: A neurotranszmitterek együttesen befolyásolják az emberi viselkedést

A szerotonin (**15**), vagyis 5-hidroxitriptamin (5-HT) a béltraktusban, vérkeringésben és az agytörzs úgynevezett raphe-magjaiban található meg<sup>1</sup>, innen számos előagyi területhez és a gerincvelő bizonyos részeihez is eljut. A szerotonin számos élettani funkció szabályozásában vesz részt<sup>9,10</sup>: a hangulat, a szorongás, az agresszivitás, az alvás-ébrenlét-ciklus, a fájdalomérzet, az étvágy, a szexuális aktivitás a legismertebbek. Ezen funkciók szabályozása különböző posztzinaptikus szerotonin receptorokon keresztül érvényesül.

A kibocsátott neurotranszmitter elsősorban visszaszívással (reuptake) inaktiválódik, de egy részét a MAO enzim (monoamino-oxidáz) 5-hidroxiindolecetsavvá<sup>1,11</sup> (**16**) alakítja. A szerotonin melatoninná (**18**) alakulhat, amelynek hormonális hatása van, befolyásolja a hangulati életet, szabályozza a bioritmus ébrenlét-alvás fázisritmusát<sup>12</sup>.

Az 5-HT legfontosabb metabolitja az 5-HIAA (5-hidroxiindolecetsav, **16**), mely a gerincvelői folyadékból meghatározható. A depressziós betegek közel felénél az egészséges kontrollhoz képest jelentősen csökkent a gerincvelői folyadék 5-HIAA szintje, mely a szerotonerg aktivitás csökkenését jelenti.



3. ábra: A szerotonin bioszintézise és metabolitjai

Az 5-HT előanyaga, a triptofán (**13**), hatékony antidepresszívum azon betegeknél, akik vérében csökkent a triptofánkoncentráció. Ezzel magyarázható az a tény, hogy bizonyos depressziós tünetekkel jellemzett állapotokban (például nőkben a menstruációs időszyakkal összefüggésben) egyesek önkéntelenül több csokoládét, vagy banánt fogyasztanak, melyekről kiderült, hogy triptofánban rendkívül gazdag élelmiszerek.

## II.2.4. A szerotonerg rendszer kóros megváltozása és kezelése

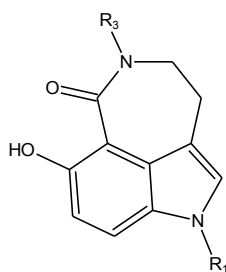
A ma elfogadott teória szerint a primer depresszió keletkezésének oka a központi idegrendszer szerotonin és/vagy noradrenalin forgalmának csökkenése, illetve a szerotonerg és noradrenerg receptorok érzékenységének megváltozása.

A depresszió legfőbb tünetei a hangulati élet megváltozásával kapcsolatosak<sup>8</sup>: örömtelenség, érdeklődéscsökkenés, szorongás, ingerlékenység, alvászavar, étvágytalanság, halállal kapcsolatos gondolatok. Túl a depresszió okozta közvetlen szenvedéseken, az állapot igen súlyos is lehet: gyakori az öngyilkossági kísérlet, a másodlagos alkohol- vagy gyógyszerfogyasztás, szív- és érrendszeri megbetegedés, stb.

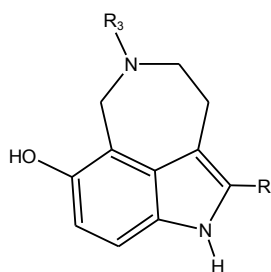
A primer (endogén) depresszió genetikai hajlam alapján jöhet létre. Lehet unipoláris, amikor episzodikusan vagy krónikusan jelentkeznek a tünetek, valamint bipoláris, amikor időnként felhangolt, túlzottan aktív (mániás) fázisok váltják a depressziós fázisokat. Szekunder depresszióról beszélünk, ha a tünetcsoport más, nem pszichiátriai betegséghez társul.

A gyógyszeres befolyásolás lehetőségei a következők<sup>8</sup>:

- neurotranszmittereket kötő receptorok gátlása (agonista, illetve antagonisták hatása), ami a transzmisszió csökkenését eredményezi. Szerkezetüket tekintve gyakran a szerotonin származékai, melyek közül néhány példát a bevezetésben már említettem. Néhány [3,4,5-*cd*]azepinoindol származék (**19**, **20**) szerotonerg agonistaként a migrén kezelésére alkalmazható<sup>13</sup>.



**19**



**20**

- MAO-enzim gátlók: a MAO-A végzi a noradrenalin és a szerotonin intracelluláris lebontását, a MAO-B a dopamin lebontását. Az enzim irreverzibilis bénításának következtében az endogén aminok mennyisége felszaporodik, ami a megzavart egyensúlyi

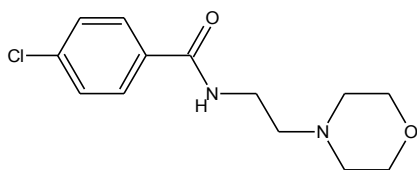
állapotot helyreállítja. Az irreverzibilis MAO-gátlók alkalmazása háttérbe szorult az esetenként hipertóniás krízist kiváltó hatásuk miatt (más biogén aminok felszaporodása, sajtreakció). Hazánkban jelenleg csak egy MAO-A inhibitor van forgalomban, melynek enzimbénító hatása reverzibilis, ez csekély mellékhatásai miatt biztonságosan adható (moclobemid – Auromix, **21**).

- Reuptake-inhibitorok: a reuptake gátlása fokozza a szinapszisban a neurotranszmitter mennyiségét. Mind a szerotonin, mind a noradrenalin újrafelvételét gátolja az imipramin (**22**) és a dibenzepin (**23**), melyek szerkezetileg hasonló, benzazepin vázú vegyületek.

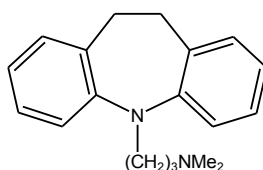
- Szelektív szerotonin reuptake-inhibitorok (SSRI): Nemcsak a szerotoninfelvétel gátlására szelektívek, hanem az antikolinerg, antiadrenerg és antihisztamin mellékhatásoktól is mentesek. A mindennapi terápiában elsőként választandó, nagy biztonsággal választható gyógyszerek, ide tartozik például a sertralin (**24**) és a fluoxetin (**25**).

A szerotonin számos más pszichiátriai betegségben is fontos szerepet kap. A skizofrénia, a szorongásos zavarok, az evészavarok (anorexia-bulímia) esetén egyértelműen bebizonyosodott a szerotonerg-transzmisszió kóros volta, melyet a gyógyszeres terápiában hasznosítani lehet.

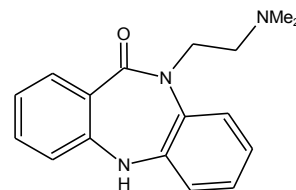
Mindezekben a kórképekben – és még néhány továbbiában – ma úgyszintén a szelektív szerotonerg szerek a gyógyszeres terápia elsőként választandó eszközei, nem utolsósorban igen kedvező mellékhatás-profiljuk miatt is.



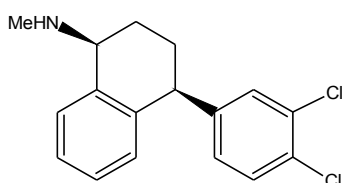
moclobemid (**21**)



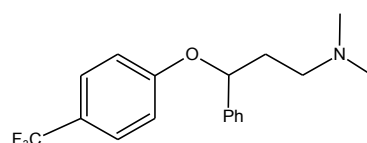
imipramin (**22**)



dibenzepin (**23**)



sertralin (**24**)



fluoxetin (**25**)

A pszichózis a realitásesztelés súlyos zavara. Pszichotikus állapot előfordulhat skizofréniában, mániában, depresszióban, organikus eredetű CNS-betegségben, valamint kábítószer-használat következményeként. A pszichotikus állapot kialakulásának oka a központi idegrendszer dopamin-forgalmának megváltozása.

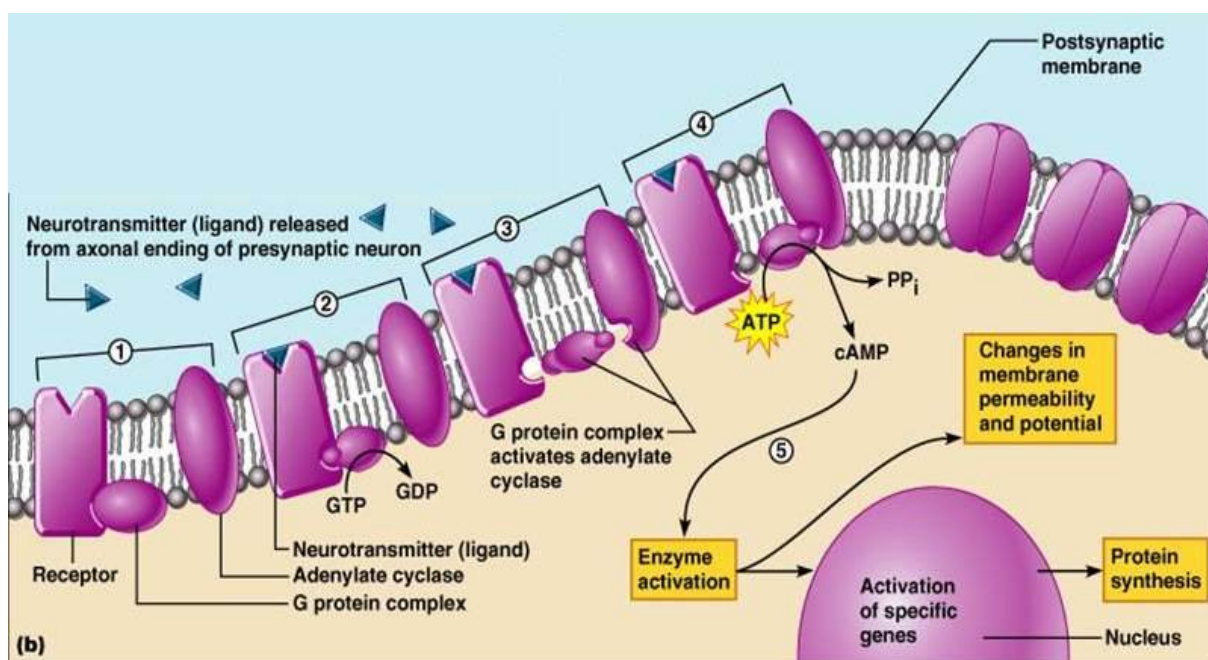
A neuroleptikumok mellékhatásait az okozza, hogy a dopaminreceptor blokádján túl más neurotranszmitterek – például a szerotonin – működésébe is beavatkoznak. A parkinsonizmust és tardív dyskiniát (mely szintén önkéntelen mozgási rendellenesség) okozó mellékhatások azzal magyarázhatók, hogy ezek a gyógyszerek nemcsak a mezolimbikokortikális dopaminreceptorokra, hanem az extrapiramidális rendszerben megtalálható dopamin-pályákra is hatnak. Általános szabály, hogy a neuroleptikus potenciállal egyenesen arányosak az extrapiramidális mellékhatások (EPS), a többi mellékhatás pedig a neuroleptikus hatással fordítottan arányos.

Kimutatták, hogy egy neuroleptikum és egy SSRI együttes alkalmazása csökkenti a pszichózis tüneteit az EPS-mellékhatások súlyosbítása nélkül<sup>5</sup>. Azonban a hatóanyagok kombinálása esetén a komponensek között kölcsönhatás léphet fel. Egyetlen hatóanyag, mely  $D_2$  receptor antagonistá és szerotonin reuptake-inhibitor (SSRI) egyben, megfelelőbb lenne a skizofrénia gyógyszeres kezelésére, mivel mind a pozitív, mind a negatív tüneteket, valamint a depressziót is csökkentené és nem lépnének fel farmakokinetikai kölcsönhatások a különböző hatóanyagok között.

Hasonló megfontolások alapján állítottak elő – antidepresszánsok kifejlesztése céljából – 1-(aril)-3-[4-piperazinil]-propán származékokat (**6**), melyeket a bevezetésben már bemutattam. Ezek a vegyületek a szerotonin-visszaszívódást gátolják benztiofén vagy indol szerkezeti egységükkel, és az  $5-HT_{1A}$  receptorhoz kötődnek arilpiperazin részükkel, melyek tipikus  $5-HT_{1A}$  receptor ligandumok<sup>6</sup>.

## II.2.5. Szerotonin receptorok és működésük<sup>14</sup>

A gyógyszerhatás kialakulása szempontjából jelentős receptorokat szerkezetük és működésük szempontjából négy csoportba soroljuk: ionotrop (pl. kolinerg receptorok, GABA-A), metabotrop, receptor-enzim-komplex és intracelluláris receptorok. A dopamin- és szerotonin receptorok a metabotrop receptorok csoportjába tartoznak.

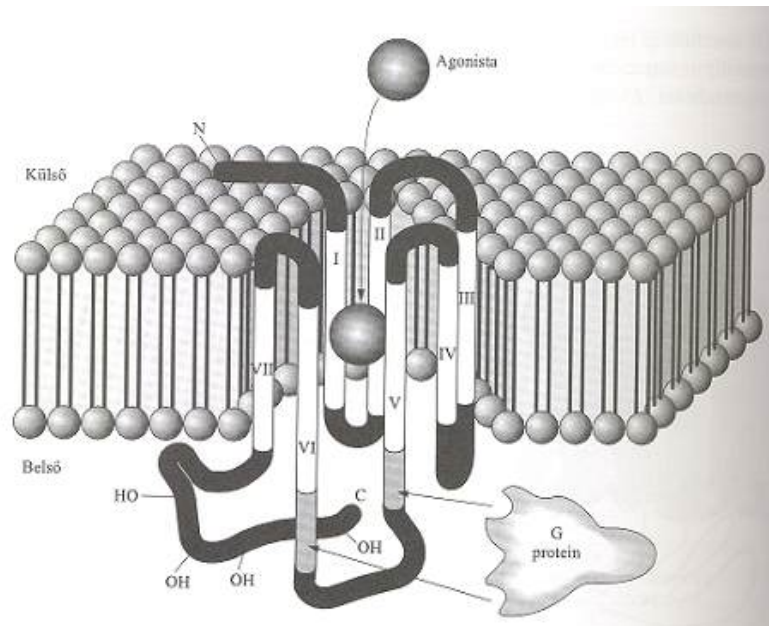


4. ábra: G-fehérjéhez kapcsolt metabotrop receptorok működése. Forrás: Gail Jenkins: Fundamentals of the nervous system and nervous tissue

A metabotrop vagy szerkezetük alapján 7-transzmembrán receptoroknak is nevezett receptorok G-fehérjéhez kapcsolódnak. Az ionotrop receptorokhoz képest lassú neurotranszmitter hatásokat közvetítenek, a receptor reakcióidő másodperces időtartamú. Számos muszkarin és biogén amin receptor tartozik ide. A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok sejtmembránhoz kötöttek és szerkezetileg hasonlóak.

A neurotranszmitter (ligand) a 7 transzmembrán alfa-hélix által képezett üregbe kötődik, amely a membránban helyezkedik el. A kötődés hatására megváltozik a receptor fehérje 3 dimenziós konformációja, és módosul a receptor G-fehérje iránti affinitása. A G-fehérje aktiválja az adenil-cikláz enzimet, mely az ATP-t cAMP-vé alakítja. A cAMP másodlagos hírvivőként szerepel a szerotonerg rendszerekben.





5. ábra: A metabotróp receptorok 7 transzmembrán alegységből épülnek fel

1. Táblázat

Szerotonin receptorok							
Típus	5-HT <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	5-HT <sub>3</sub>	5-HT <sub>4</sub>	5-HT <sub>5</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>
Altípusok	A-F	A-C					
Jelátvitel	cAMP	IP <sub>3</sub> */DAG**	ioncsatorna	cAMP	nem ism.	cAMP	cAMP

\* IP<sub>3</sub>: inozitol-1,4,5-trifoszfát

\*\*DAG: diacilglicerol

A receptoraltípusok ugyanazt az endogén ligandumot ismerik fel és gyakran szövetspecifikus előfordulást mutatnak.

A receptorok funkcionális felosztása is lehetséges. Így elsődleges receptor az, amelyen a farmakológiai hatás, míg a másodlagos receptoron a mellékhatások alakulnak ki. Harmadlagos receptoron vagy csendes kötési helyen hatás nem jön létre. A csendes kötési helynek a hatóanyag farmakokinetikájában van fontos szerepe.

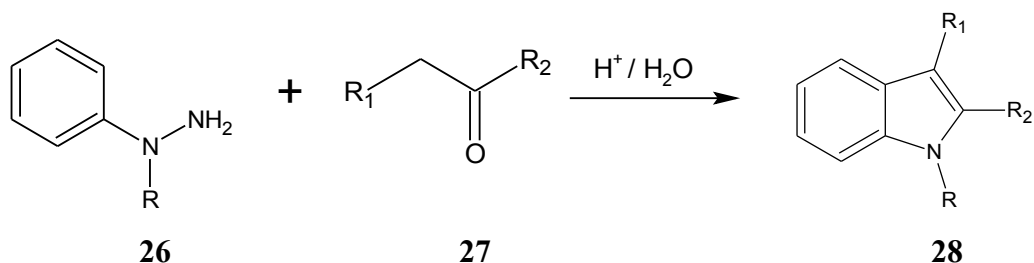
A gyógyszerkutatás célja olyan ligandumot létrehozni, amely csak egy receptoraltípust, de nem a teljes receptorcsaládot befolyásolja.

## II.3. Indol- és kinolinvázis vegyületek szintézise

### II.3.1. Indolvázis vegyületek szintézise

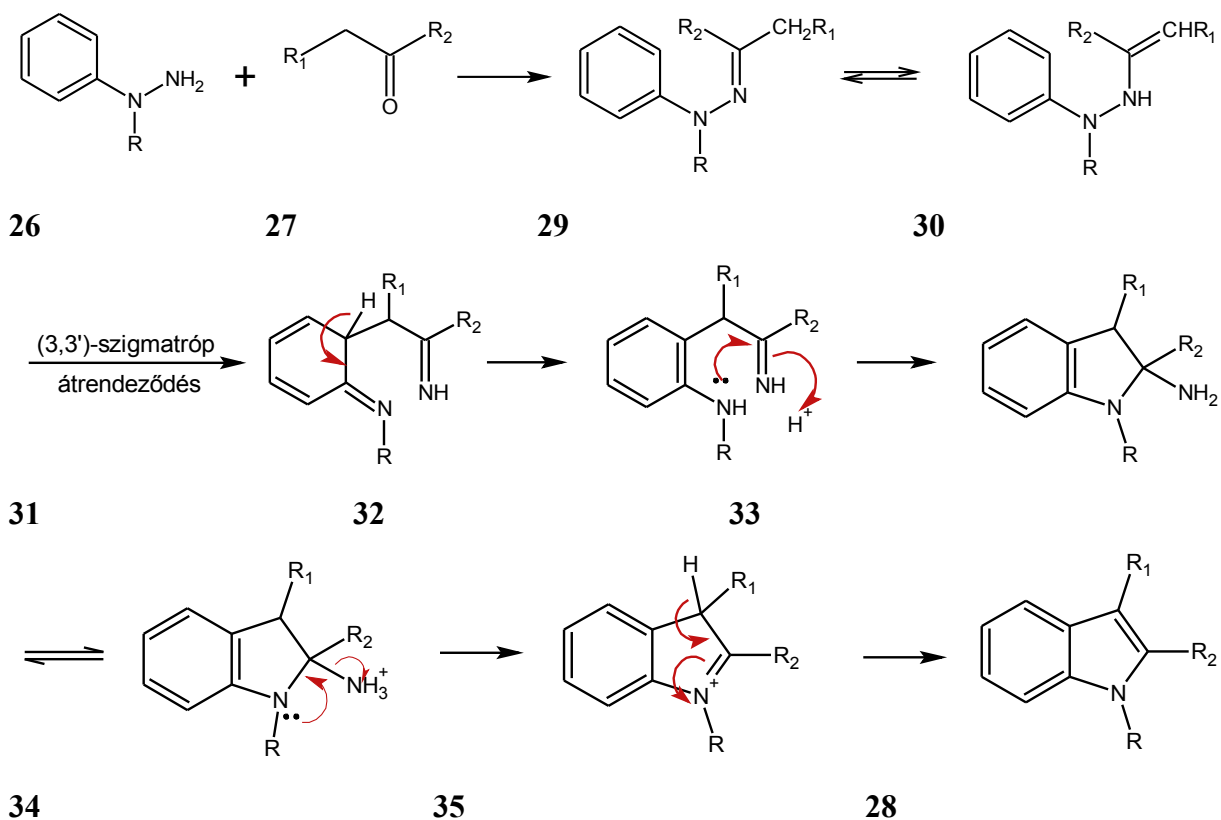
Az indolvázis vegyületek széles skálája van jelen a természetben: részt vesznek az élő szervezetek felépítésében (triptofán), működésében (szerotonin, triptamin). Az alkaloidok jelentős hányada tartalmaz indolvázat: az indol-alkaloidok az alkaloidok legnagyobb csoportját jelentik. Nagy mennyiségű indolvázis vegyület található a kőszénkátrányban<sup>15</sup> is. Többségüket azonban szintetikus úton olcsóbb és egyszerűbb előállítani, mint a természetes anyagokból való izolálással. Biológiai aktivitásuk miatt az indolvázis vegyületek mindig a szintetikus vegyészek figyelmének középpontjában álltak.

A legismertebb módszer indolvegyületek előállítására az elsőként Emil Fischer által, 1883-ban megvalósított reakció, melyet azóta Fischer-indolszintézisnek ismerünk: ennek során fenil-hidrazin (vagy származéka) reagál aldehiddel vagy ketonnal ecetsavas közegben<sup>16</sup>, majd gyűrűzárás történik.

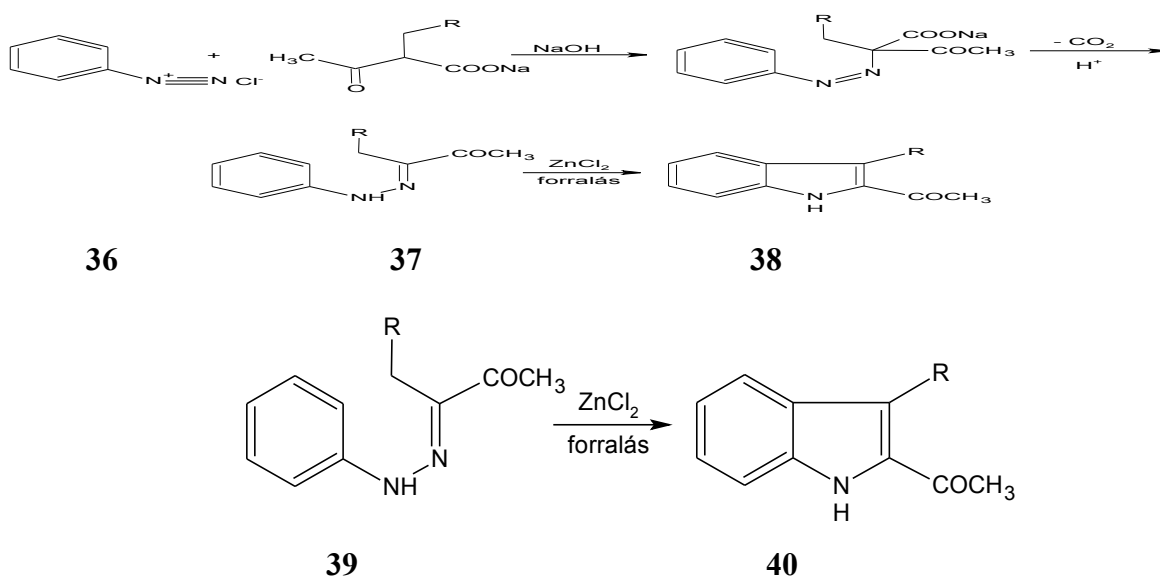


R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: alkil- és arilcsoportok

Az első lépésben fenilhidrazon (**29**) keletkezik, ami enaminná (**30**) tautomerizál<sup>17</sup>. Ezután következik a reakció kulcslépése, mely egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés. Ennek során a gyenge N-N kötés elhasad, helyette egy erős C-C kötés alakul ki. A benzolgyűrű rearomatizálásával egy aromás amin keletkezik (**32**), ami a másik imincsoportot támadja. A reakció aminált eredményez (**33**), ami az acetal N-tartalmú megfelelője. Végül az aminál savkatalizált bomlása ammónia kilépése közben az aromás indol (**28**) kialakulását eredményezi.



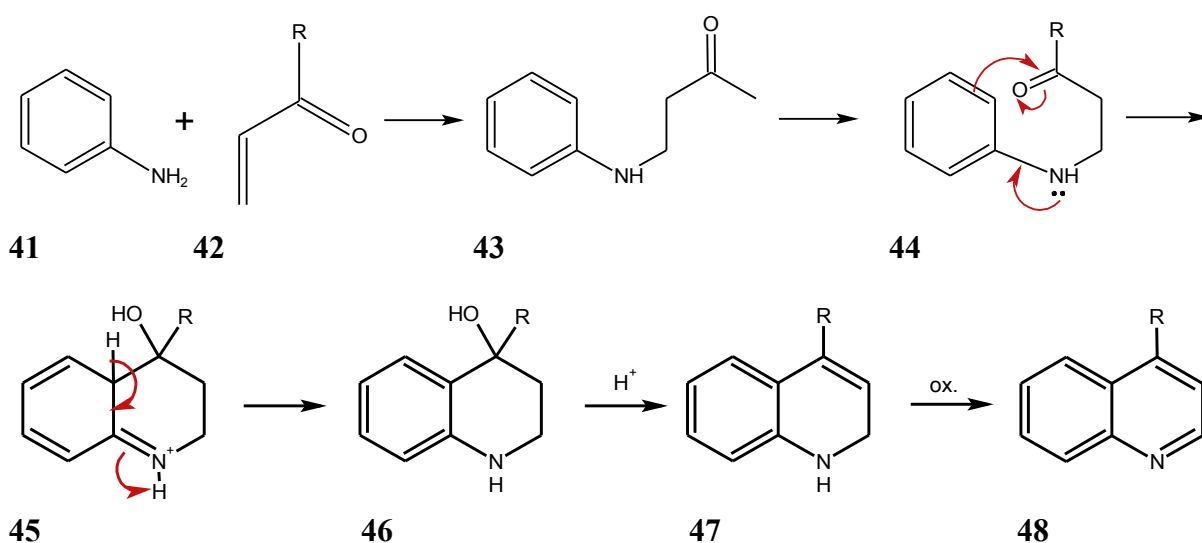
Szubsztituált indolvegyületek előállítására alkalmazható a Japp-Klingemann szintézis<sup>18,19,20</sup> is. Az eljárás során a fenildiazónium kloridot (36)  $\beta$ -oxosav sójával (37) reagáltatva a karboxilcsoport eliminációja révén fenilhidrazon jön létre (39), melynek gyűrűzárásával 2-acetilindol származék (40) keletkezik. A reakció mechanizmusa hasonló a Fisher-szintézis mechanizmusához.



R: alkil szubszt.

### II.3.2. Kinolinvázis vegyületek előállítása

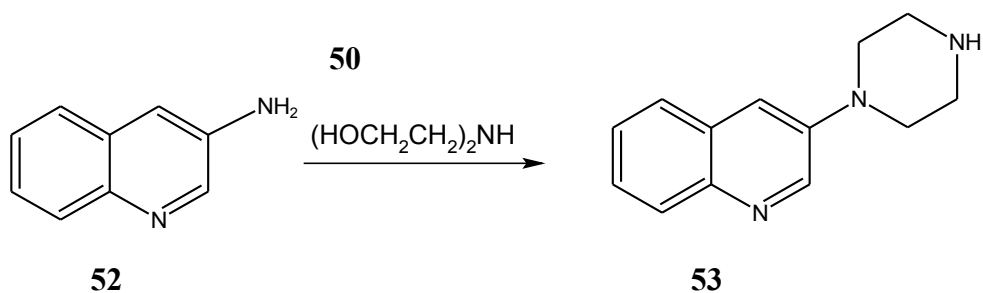
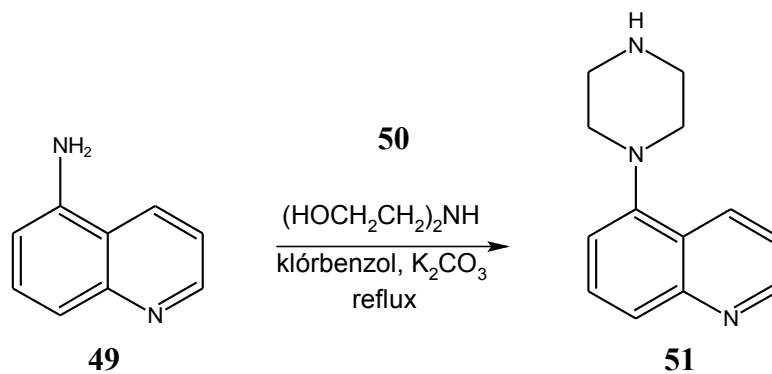
Kinolinvázis vegyületek szintézisére legelterjedtebben a Skraup-reakciót alkalmazzák. A kinolinváz szintézise anilintől (**41**) és egy 3 szénatomos szintonból indul, ami lehet 1,3-dioxovegyület vagy  $\alpha,\beta$ -telítetlen-oxovegyület (**42**). Első lépésben az amin konjugált addíciója történik meg a kettőskötésre (**43**). Ezután a gyűrűzárás savkatalizált folyamatban, elektrofil aromás szubsztitúcióval valósul meg (**45**). Dehidratálás után dihidrokinolin keletkezik (**47**), majd az aromás rendszer (**48**) oxidációval alakul ki.



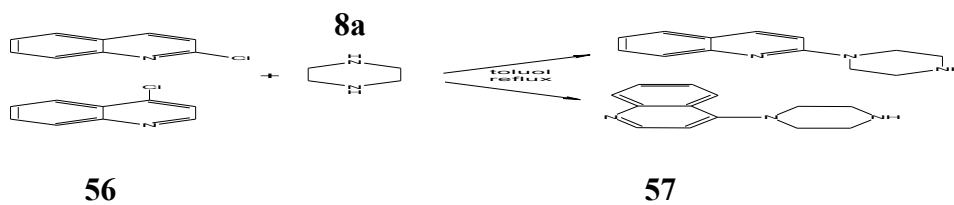
### II.3.3. *N*-(cikloalkil)aminokinolinok előállítása

Gyűrűs aminokkal szubsztituált kinolinok előállítására az irodalomban több módszer is ismert. Ezek általában hosszú reakcióidőt igénylő, gyenge-közepes termelést adó módszerek.

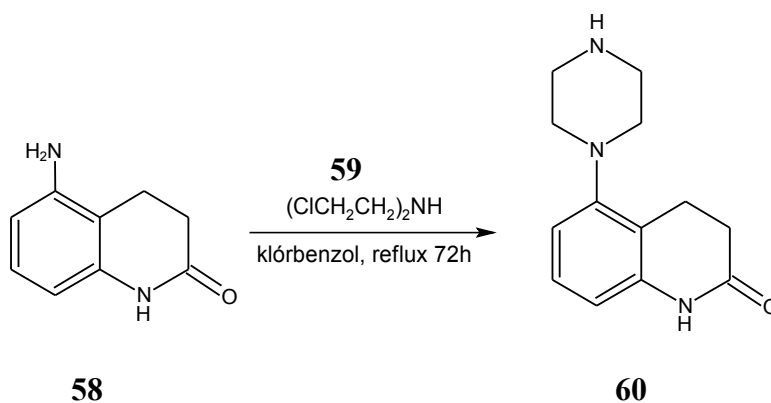
Piperazinil-kinolinok előállítása két úton valósítható meg: amino prekuzoron és klorid prekuzoron keresztül<sup>5</sup>. Az amino-kinolinok reakciójában dietanolamin (**50**) nukleofil szubsztitúciója történik az aminocsoportra, majd ezt követi a piperazin gyűrű kialakulása:



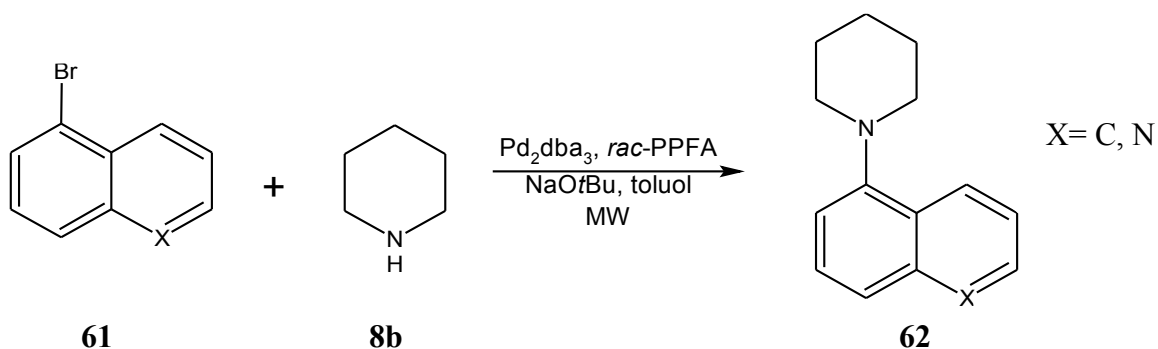
A 2- és 4-piperazinil-kinolinok előállítása esetében nem az aminoszármazékból, hanem klórral szubsztituált kinaldinból indultak ki: az aril-halogenid (**54**, **56**) aromás nukleofil szubsztitúciója piperazinnal közepes termeléssel szolgáltatja a termékeket.



A reakció *bisz*(klóretilamin)-nal (**59**) is megvalósítható, bár az elfogadható mértékű termelés itt is hosszú reakcióidőt igényel.



Mivel a hagyományos módszerek *N*-(cikloalkil)aminokinolinok előállítására hosszú reakcióidő alatt is csak gyenge-közepes termelést adnak, felmerült az igény gyorsabb, magasabb konverziójú szintézisutak kifejlesztésére. Erre a palládium-katalizált Buchwald-reakció adta meg a lehetőséget<sup>21</sup>, mellyel jó termeléssel állítottak elő piperidinil-naftalinokat és kinolinokat (**62**):



## II.4. *Vinca* alkaloidok

### II.4.1. Daganatellenes vegyületek a természetben

A trópusi esőerdők legalább kétezerféle növényéről feltételezik a kutatók, hogy daganatellenes hatóanyagot rejt. Ez idáig azonban csak tíznél alig több növényről bizonyosodott be, hogy az alkaloidja valóban pusztítja a rosszindulatú daganatokat. Ilyen például az ipéfa (*Tabebuia serratifolia*), a krotonfa (*Croton tiglium*), az angol H. E. Bates híres regénycímét is adó jakarandafa (*Jacaranda caucana*) és némely purgódiófa (Jatropha-faj). A hazánkban is őshonos *Taxus baccata* leveleiből kivolt alkaloid kémiai módosításával állítják elő a taxolt, melyet a petefészek- és mellrák kezelésében alkalmaznak<sup>22</sup>.

### II.4.2. A *Catharanthus roseus* és alkaloidjai

A daganatellenes vegyületeket tartalmazó növények közül a madagaszkári meténg (*Catharanthus roseus*) az egyik legnevezetesebb, amelynek a gyökereiből és leveleiből ez idáig többszázféle hatóanyagot vontak ki a kutatók.

Ez a félfás, örökzöld, évelő növény Madagaszkárról származik, de a trópusokon mindenhol megtalálható<sup>23</sup>. Sima, fényes leveleket növeszt, ötszirmú virágai, melyek



6. ábra: *Catharanthus roseus*, azaz madagaszkári meténg

általában rózsaszínűek, egész nyáron nyílnak.

E növényt eredendően a cukorbetegségre ajánlotta a madagaszkári hagyományos gyógyászat, ám e hatását nem igazolták az orvosi vizsgálatok. Leveleit narkotikus hatásukért szívják. Az egyik amerikai gyógyszergyár és a nyugat-ontariói egyetem munkatársai

az ötvenes években kezdték a madagaszkári meténg alkaloidjait tüzetesebben

tanulmányozni. Elsőként 1958-ban a vinblastint **(63)** vonták ki leveleiből, amely bizonyos rosszindulatú daganatok – egyebek között a Hodgkin-kór, a szarkóma, a neuroblasztóma, az emlő- és a tüdőrák, valamint a leukémia – ellen hatásosnak bizonyult. Nem sokkal később a vincristin **(64)** nevű hatóanyag is előkerült a növényből, amely a sejtosztódás blokkolásával gátat szab a heveny és a nyiroksejtes fehérvérűségnek.<sup>24</sup> Ez a két bisz-indol alkaloid forradalmasította a leukémia kezelését, ezért a vinblastint és a vincristint szolgáltató madagaszkári meténget Indiában, Izraelben, az Egyesült Államokban és Madagaszkáron termesztik is.

A növény leveleiből extrakcióval nyerik ki az alkaloidokat<sup>23</sup>, mely csak nagyon kis mennyiségű (0.0005% !!!) vinblastint és vincristint tartalmaz, és valamivel többet ezek monomerjeiből: 0.001% vindolint **(67)** és catharantint **(68)**, melyek viszont hatástalannak bizonyultak. Így 100 gramm hatóanyag előállításához 53 tonna levelet kell feldolgozni. Emiatt a hatóanyagok és a növény is igen értékesek.



catharantin rész

$R^1 = \text{Me}$   
 $R^2 = \text{MeOOC}$   
 $R^3 = \text{Ac}$   
 $R^4 = \text{MeO}$

vinblastin (63)

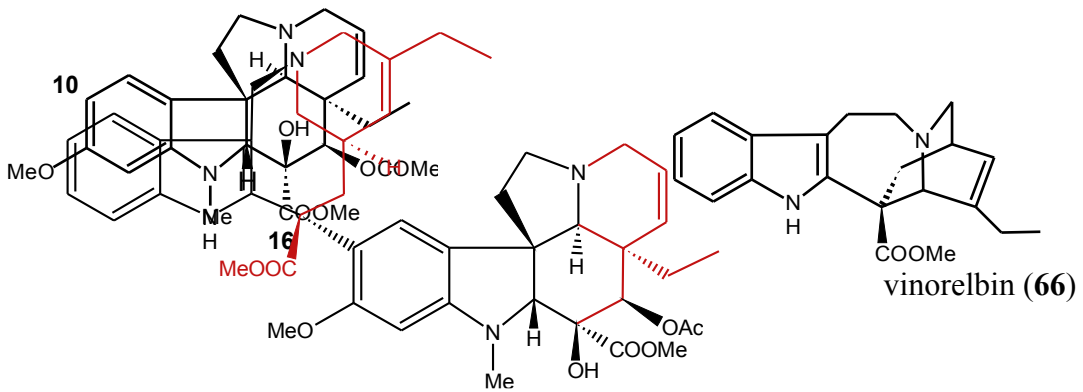
$R^1 = \text{CHO}$   
 $R^2 = \text{MeOOC}$   
 $R^3 = \text{Ac}$   
 $R^4 = \text{MeO}$

vincristin (64)

$R^1 = \text{Me}$   
 $R^2 = \text{MeOOC}$   
 $R^3 = \text{H}$   
 $R^4 = \text{NH}_2$

vindesin (65)

vindolin rész

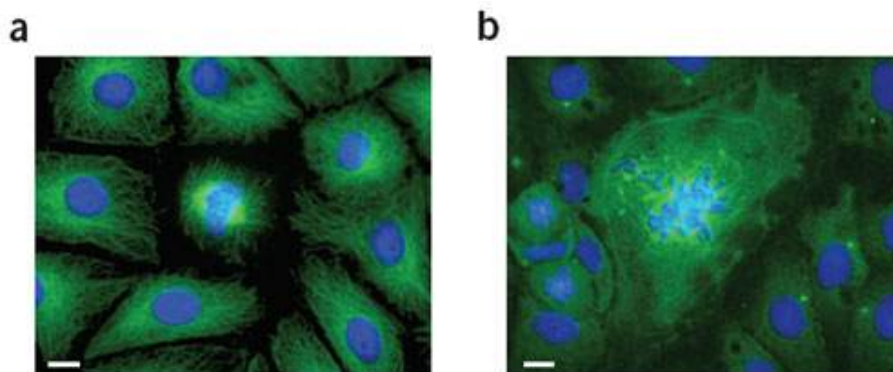


vinorelbins (66)

A *Catharanthus roseus*ból kivont vinblastin (63), vincristin (64), vindesin (65) és vinorelbin (66) nevű alkaloidokat a jelenlegi terápiás gyakorlatban is alkalmazzák Hodgkin-kór, leukémia és egyes daganatos megbetegedések esetén<sup>22</sup>.

#### II.4.3. *Vinca* alkaloidok daganatellenes hatásának mechanizmusa

*In vitro* körülmények között a *Vinca* alkaloidok és a tubulin kölcsönhatását alaposan tanulmányozták, HeLa S3 (humán cervix epiteliális sejtvonal) karcinóma sejtek proliferációját vizsgálva<sup>25</sup>. A legalacsonyabb hatásos koncentrációt alkalmazva – 3  $\mu$ M vinblastin illetve 10  $\mu$ M vincristin – *in vitro* a *Vinca* alkaloidok kinetikailag stabilizálják a mikrotubulusok szerkezetét, mivel gátolják a tubulin addícióját és leválását a polimerről, de a mitotikus orsó szerkezete nem károsodik. Nagyobb dózisoknál a sejteket metafázis-szerű állapotban tartja, azaz a kromoszómák szétválása nem történik meg, a sejtosztódás elmarad. Nagy koncentrációk alkalmazásánál az alkaloid a tubulinhoz kötődik és megakadályozza a tubulin polimerizációját mikrotubulusokká *in vitro* és *in vivo* körülmények között is.



7. ábra a: normál sejtenyészet, kék színnel a sejtmag ill. a kromoszómák láthatók, zöld színnel a mikrotubulusok. b: *Vinca* alkaloidok hatása a mitotikus orsót felépítő mikrotubulusokra. A mitotikus orsó nem tud kialakulni, mivel a tubulin nem polimerizálódik<sup>26</sup>, így a sejtosztódás elmarad.

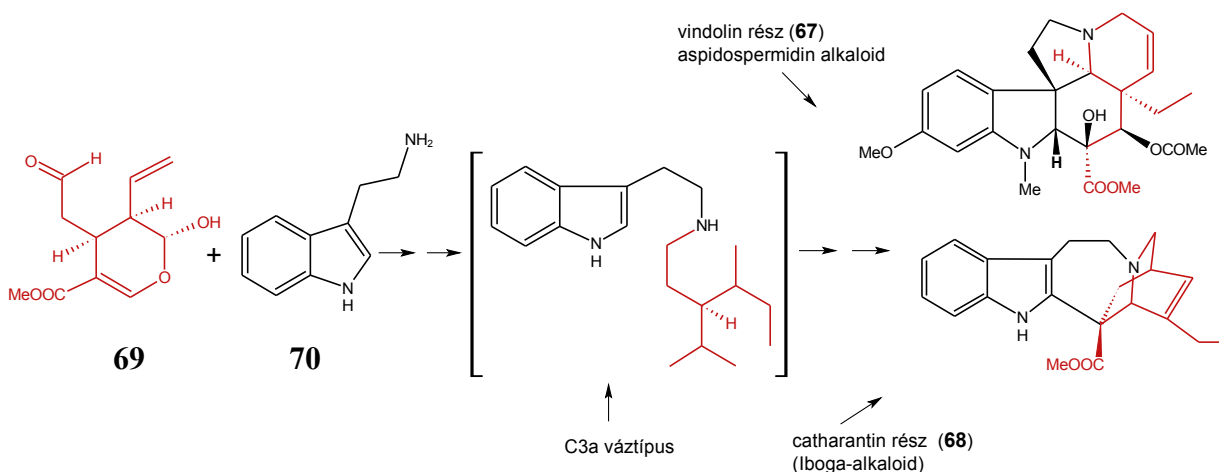
#### II.4.4. *Vinca* alkaloidok bioszintézise<sup>22</sup>

Az alkaloidok legnagyobb csoportját az indol-alkaloidok jelentik: megközelítőleg 1500 jelenleg ismert komponens van az irodalomban leírva, ide tartoznak az indol- és

indolin-vázis, valamint a karbazol- és karbolin-vázis alkaloidok (ergot-alkaloidok, Iboga-alkaloidok, aspidospermicinek stb). Bár szerkezetük hasonló, két nagy csoportra oszthatjuk őket:

- triptamin-származékok, melyek egy C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> monoterpén egységet is magukba foglalnak (mint például a *Vinca* alkaloidok);
- valamint azok, amelyek szintén triptamin-származékok, de nem C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> monoterpén egységet tartalmaznak.

A C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> monoterpén egység általában (-)-secologanin vagy annak származéka, mely biogenetikusan a gerániolból származtatható. Ezen a relatíve kis molekulán 5 funkciócsoport van, melyek miatt a lehetséges reakciók száma igen nagy. Mivel a (-)-secologanin egy β-oxo-karbonsav egységet is tartalmaz, a megfelelő reakciókörülmények között dekarboxilezés is történhet. A C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> egységek jelenléte az alkaloidban ettől a dekarboxilezéstől függ.



8. ábra: *Vinca* alkaloidok biogenezise (-)-secologaninból és triptaminból

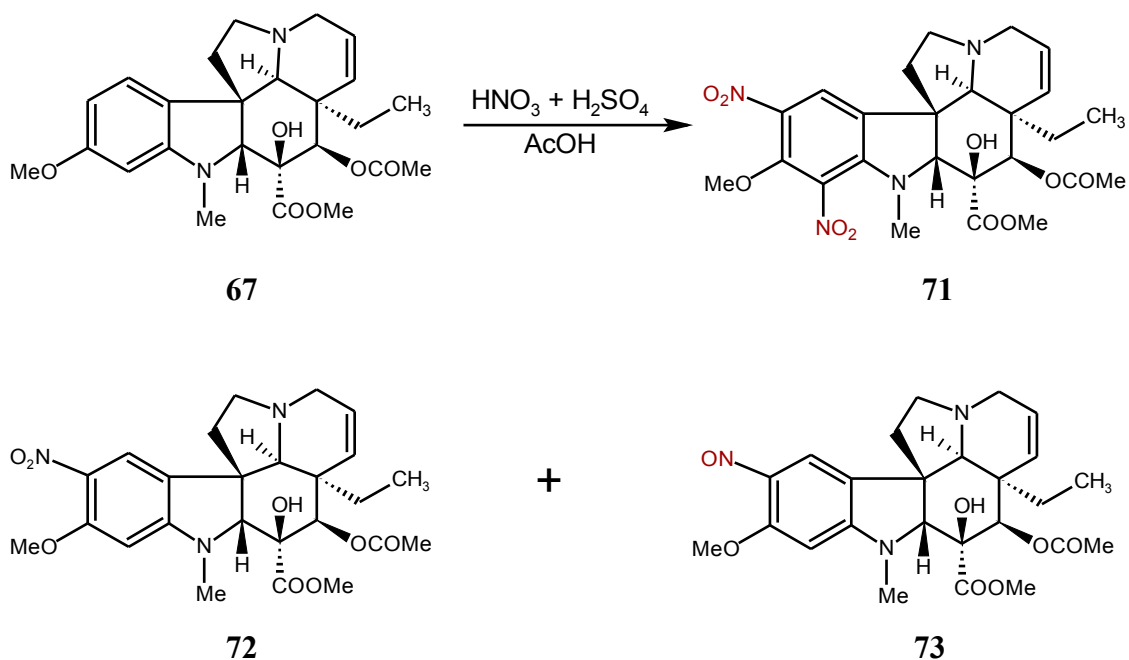
A C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> monoterpén egységet tartalmazó indolalkaloidok 3 különböző növény családban található meg: *Loganiaceae*, *Rubiaceae*, *Apocyanaceae*, melyek botanikailag közeli rokonok. A *Vinca* alkaloidokat szolgáltató *Catharantus* specieszek az *Apocyanaceae* családba tartoznak.

Az alkaloidok számát tovább növeli az a tény, hogy bizonyos alkaloidok dimer, vagy esetenként trimer, tetramer formában is előfordulhatnak. A *Vinca* alkaloidok esetében a bisz-alkaloid kialakulása a catharantin egység (68, Iboga alkaloid) kapcsolódásával történik a vindolin (67) 15-ös helyzetéhez (aspidospermidin alkaloid).

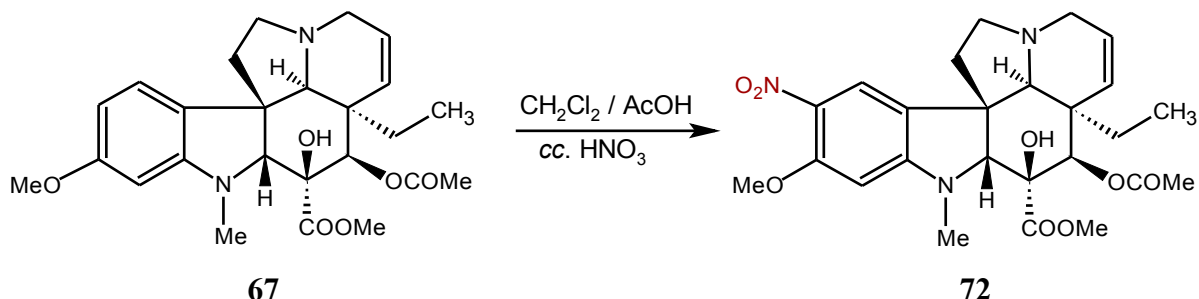
#### II.4.5. A vindolin (67) kémiai módosításai

Annak ellenére, hogy a vinblastin (63) és vincristin (64) az alkaloidkémiai kutatások egyik legjobban vizsgált vegyületei közé tartoznak, mégis a vindolin (67) vagy rokon származékai aromás gyűrűjén végrehajtott azon egyszerű elektrofil szubsztitúciós reakciókról, mint pl. a nitrálás, halogénezés, azokapcsolás, amelyek célja nem a bisz-indol típusú vegyületek előállítása, nagyon kevés irodalmi adat található.

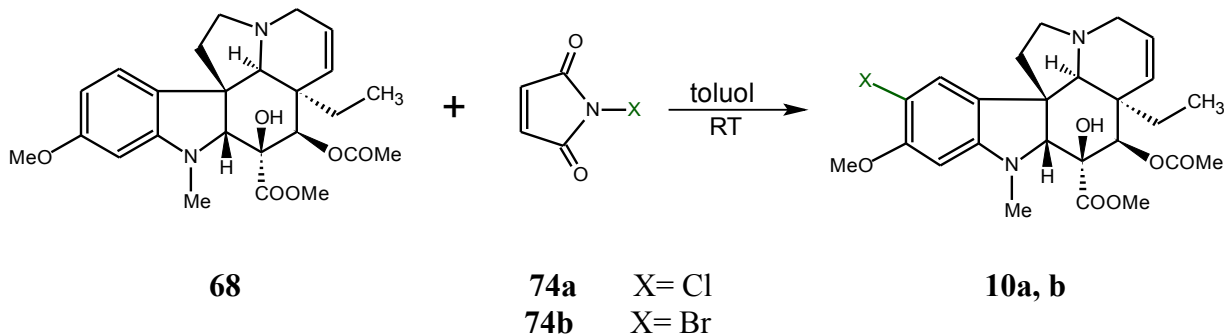
A Tanszéken végzett korábbi kutatások során vizsgálták a vindolin (67) nitrálását<sup>27</sup>: *cc.* salétromsav és *cc.* kénsav elegyében ecetsavas oldatban 14°C-on végezve a reakciót három termék izolálható. Főtermékként a 71 15,17-dinitrovindolint keletkezik, emellett kisebb termeléssel 15-nitrovindolin (72) és nyomokban a 73 15-nitrozovindolin is kinyerhető.



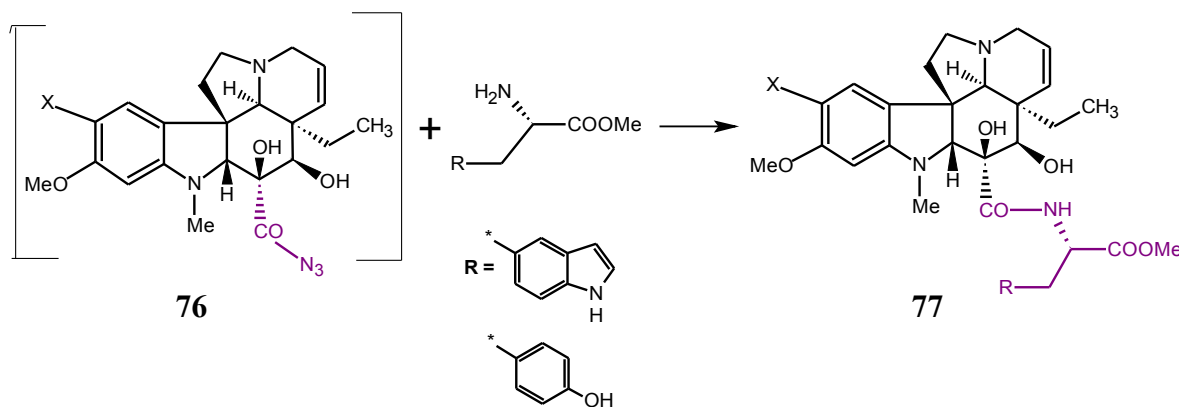
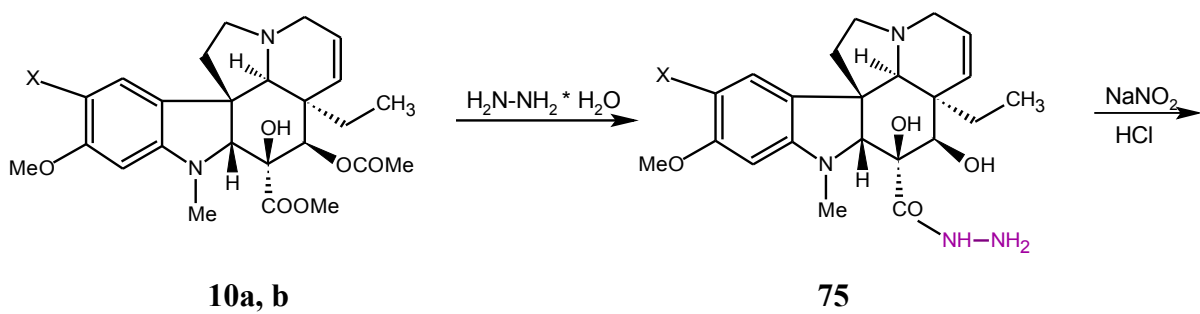
A reakciókörülmények megfelelő megválasztásával, így a reakciót diklórmetán és ecetsav elegyében szobahőfokon végezve a várt 15-nitrovindolin (**72**) bizonyult főterméknek.



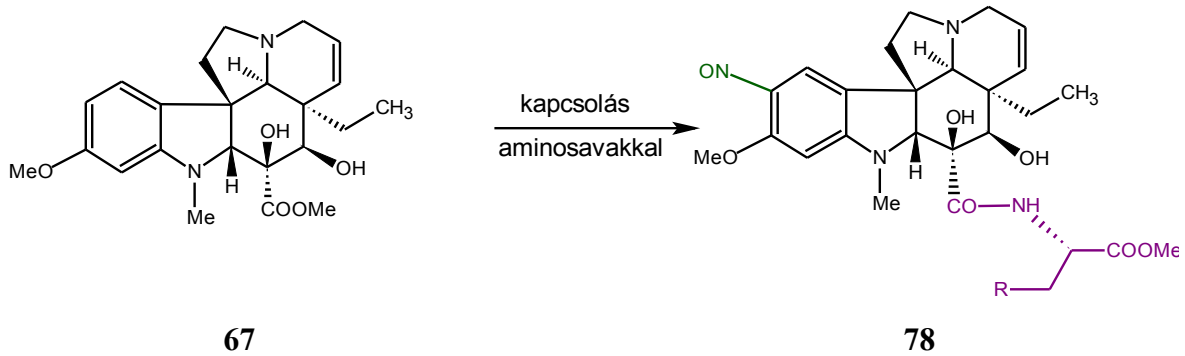
A vindolin (**67**) halogénezésekor *N*-klórszukcinimiddel 15-klórvindolinhoz (**69a**) juthatunk. Hasonló módszerrel, *N*-brómszukcinimidet alkalmazva a reakció a 15-brómvindolint (**69b**) eredményezi.



A vindolinszármazékok 4-es helyzetű metoxikarbonil-csoportjához az aminosavészterek kapcsolása a megfelelő azidon keresztül történő reakcióval végezhető<sup>28</sup>. Ennek során a vindolint (**67**), vagy 15-szubsztituált vindolin-származékot (**10**) hidrazin-hidráttal forralva először a 3-as helyzetben dezacetileződött savhidrazid (**75**) keletkezik. Ezt nátrium-nitrittel savas közegben reagáltatva megkapták a **76** savazidot, majd az azidot izolálás nélkül reagáltatva *L*-aminosav-metilészterrel, a kívánt 4-es helyzetben aminosavval kapcsolt termék (**77**) keletkezett.



A reakciót vindolinnal (**67**) végezve a 15-ös helyzetben nitrozálódott származék keletkezik.



## II.5. Palládium-katalizált kapcsolások: a Suzuki- és Buchwald reakció

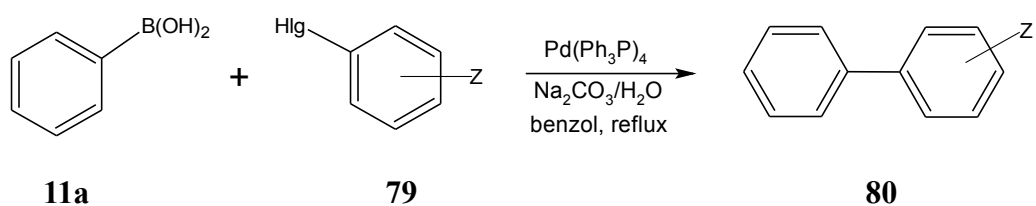
### II.5.1. A Suzuki-reakció

Szerves bórvegyületek Pd-katalizált keresztkapcsolási reakcióit 1978-ban Ei-ichi Negishi fedezte fel, amikor különböző fém-alkin vegyületek Pd-katalizált kapcsolását vizsgálta egy aril-jodid vegyülettel<sup>29</sup>. Kísérletei során a legjobb eredményeket a bór-, cink- és ónvegyületek adták. Negishi az utóbbiakra fordította a figyelmét, ezek alkalmazása ma Negishi-kapcsolásként ismeretes. Akira Suzuki volt az, aki felismerte a bórvegyületek potenciális szintetikus értékét, és kifejlesztette a ma Suzuki-reakcióként ismert keresztkapcsolási módszert, mely azóta talán a legfontosabb palládium-keresztkapcsolási reakcióvá fejlődött.

Új szén-szén-kötés kialakítására több Pd-katalizált reakció is ismeretes: ezekben szerves alumínium, cink, réz (Sonogashira) és ónvegyületek (Stille, Negishi) lépnek kapcsolási reakcióba. Reakciómechanizmusuk alapján ezek a Suzuki-reakcióhoz hasonlóak, ám az utóbbiban használatos boronsavaknak van néhány jelentős előnyük<sup>29</sup>:

- a reagensek a kereskedelemben beszerezhetőek
- enyhe reakciókörülmények alkalmazhatók
- nem érzékenyek hőre, vízre
- vizes és heterogén fázisban is könnyen alkalmazhatók
- széleskörű funkciócsoport-kompatibilitás
- regio- és sztereoselektivitás
- csupán kis mértékű sztérikus gátlás
- kis mennyiségű katalizátor is elegendő (3-10 mol%)
- one-pot szintézis megvalósítható
- nem toxikus komponensek
- a reakció végén a szerves bórvegyület könnyen elválasztható a reakcióelegytől

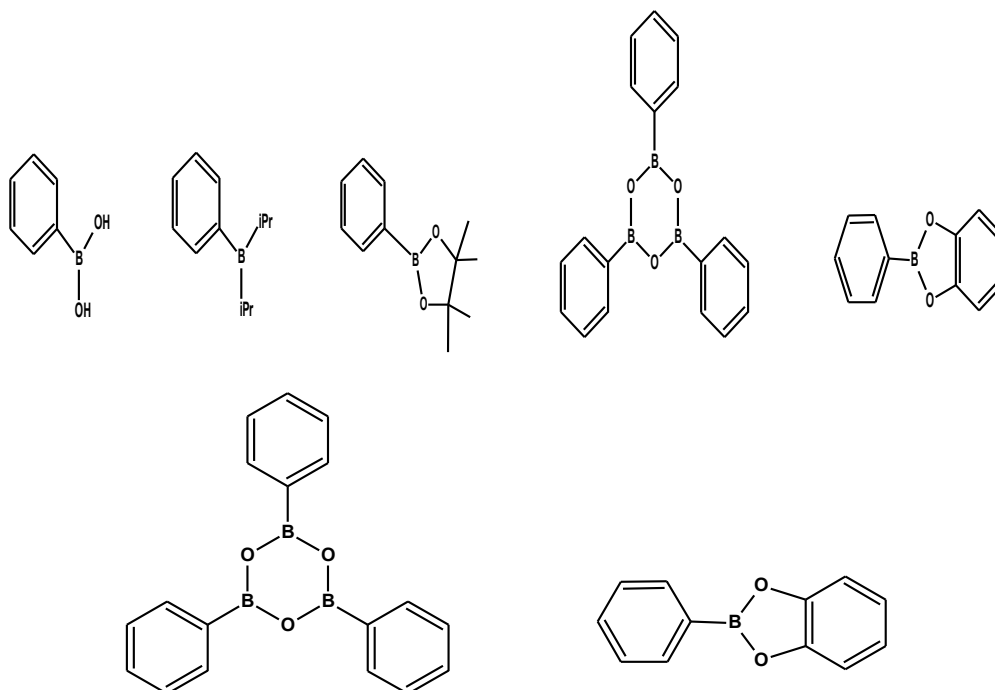
Elsőként 1981-ben Suzuki és Miyaura publikálták bifenilek előállítását keresztkapcsolási reakcióval<sup>30</sup>. Kísérleteikben fenilboronsavat reagáltattak számos arilhalogennel Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> és bázis jelenlétében, melynek során kiemelkedő termelések képződtek a megfelelő bifenil-származékok.



Z = H, Me, MeO, Cl, COOMe

Néhány esetben a bázikus körülmények nem kedveznek a jelenlévő funkciós csoportoknak (pl. karbonil), de megfelelően gyenge bázis választásával (CsF, Bu<sub>4</sub>NF) a biaril-származékok ilyenkor is előállíthatók<sup>31</sup>.

Az aromás halogenid reakciókészsége a jodid/bromid/triflát/klorid sorrendben csökken. Bórvegyületként nem csak boronsavak, hanem azok nyílt láncú és gyűrűs észterei is alkalmazhatók.

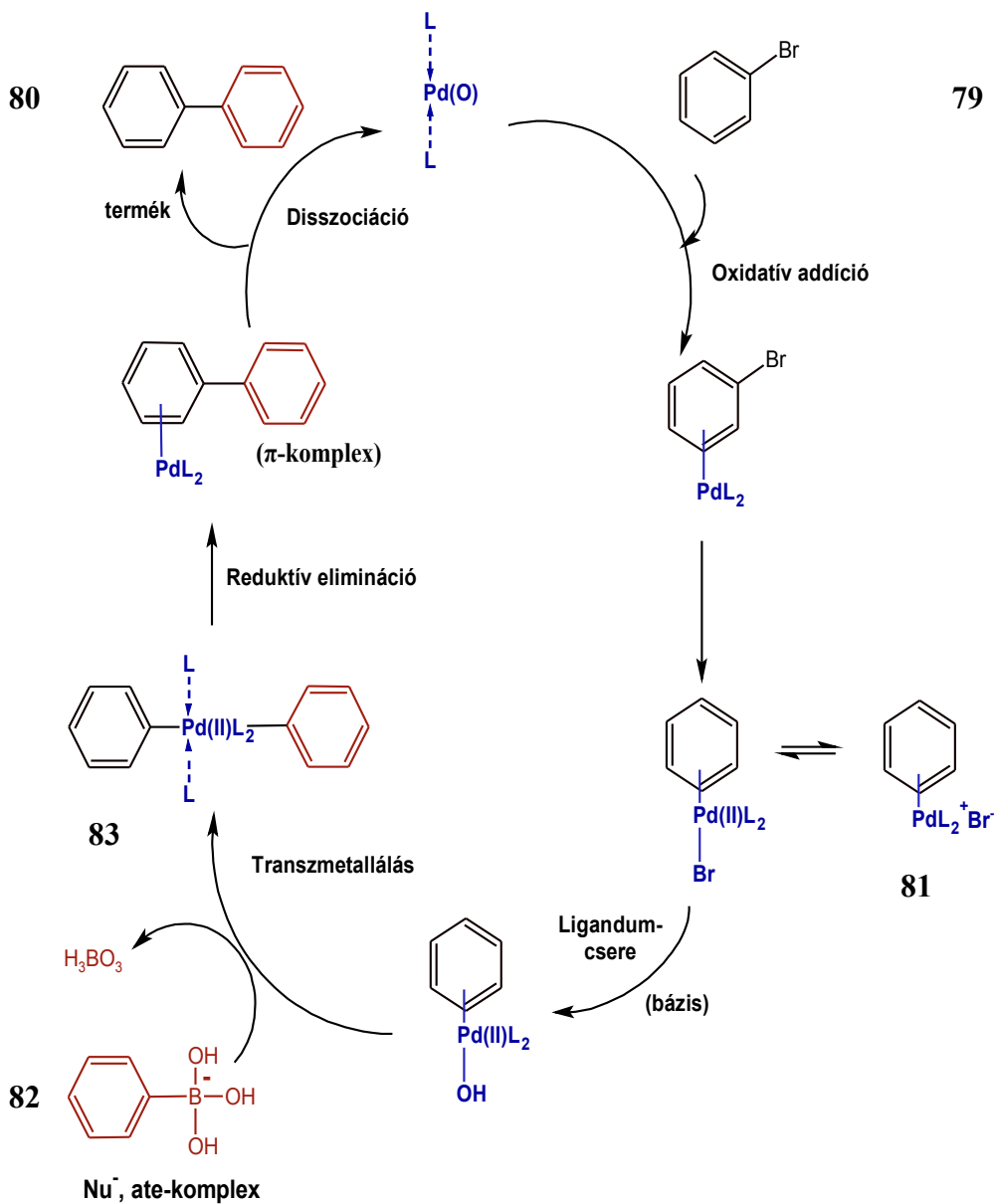


Keresztkapcsolási reakciókat arilboron vegyületeken kívül heteroaril-boron, 1-alkenil-, 1-alkinil-, 1-alkilboron származékok estére is leírtak. A B-C kötés a szerves bórvegyületekben – jellegét tekintve – közel áll a kovalenshez, így a reagens ionos reakciókban nem alkalmazható.



## II.5.2. A Suzuki-reakció mechanizmusa

A reakció feltehetőleg egy oxidatív addíciós, egy transzmetallációs és egy redukzív eliminációs lépésből áll.

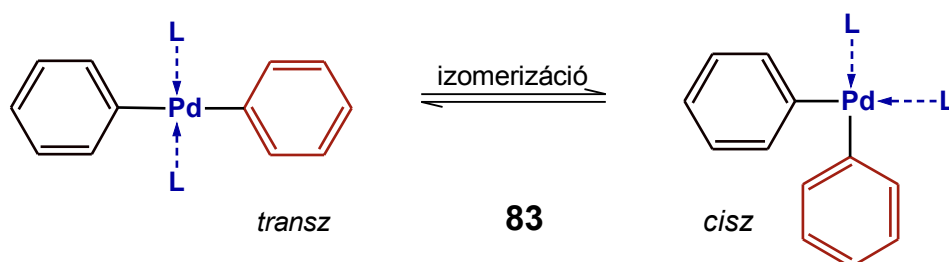


9. ábra: A Suzuki-reakció mechanizmusa NaOH bázis alkalmazása esetén

Az első lépés, az oxidatív addíció gyakran a sebesség-meghatározó lépés. Azok a halogenidek, amelyek aromás gyűrűje elektronszívó szubsztituentet is tartalmaz, könnyebben reagálnak. A reakcióhoz bázis szükséges, amely a bórsavval ún. ate-kompleket képez (82), így növeli a bórvegyület nukleofilicitását és elősegíti az arilcsoport

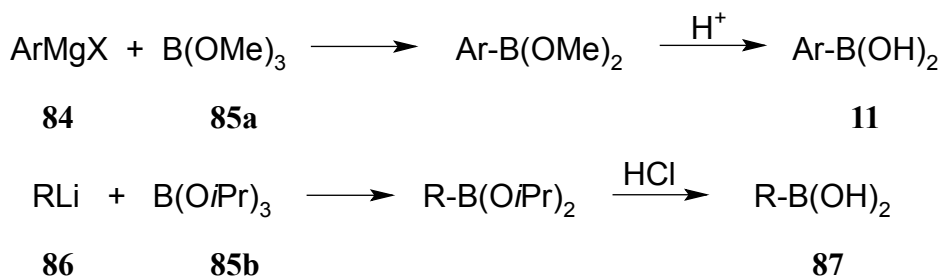
kapcsolódását a Pd-hoz (transzmetallálás, **83**). Ebben a lépésben a két arilcsoport összekapcsolódik a Pd<sup>2+</sup> segítségével. Végül a redukzív elimináció során ismét kialakul a Pd<sup>0</sup> komplex, az összekapcsolódott két arilcsoport pedig termékként távozik (**80**).

A reakcióban központi szerepet játszó **81** és **83** Pd-komplexek kipreparálhatók, szerkezetüket azonosították<sup>32</sup>. Az oxidatív addíció stabilis *transz*-σ-Pd(II) komplexet (**83**) eredményez. A redukzív elimináció csak a *cisz*-(diaril)Pd(II) komplexből történik meg, a *transz* forma izomerizáció után reagál.

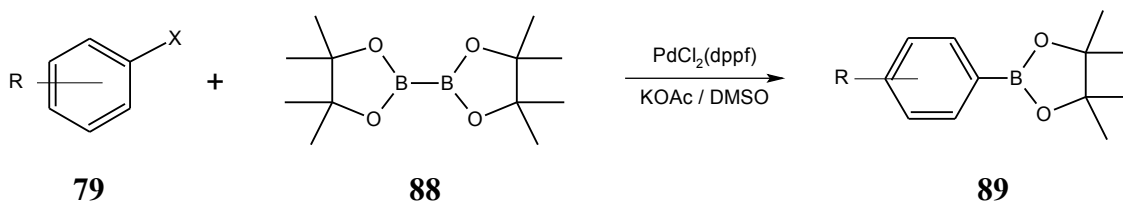


### II.5.3. Bórvegyületek előállítása

Aril- vagy 1-alkilboronsavak (**11**, **87**) előállításának klasszikus módja a Grignard-reagens (**84**) vagy alkil-lítium (**86**) és a trialkilborát (**85**) között lejátszódó reakció. A módszer egyszerű bórvegyületek előállítására, nagy mennyiségek esetén is használható<sup>33</sup>.



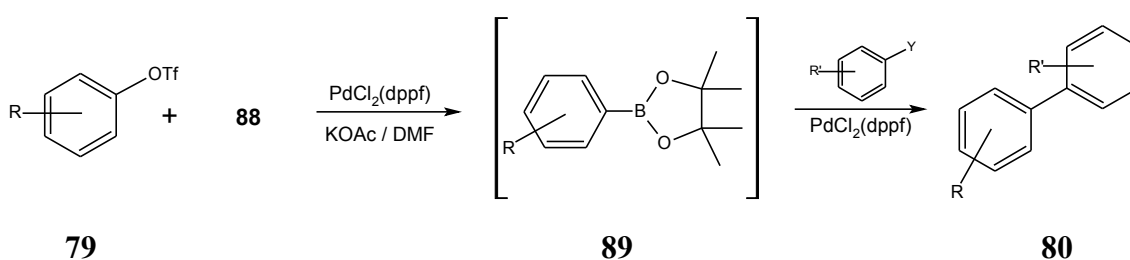
Arilboronsav-észterek (**89**) előállíthatók arilhalogenidekből (**79**) alkoxi-diboron vegyülettel (**88**) való kapcsolás útján: az arilhalogenid Pd-katalizált reakcióban kapcsolható a diboronsav észterhez (**88**), 60-98%-os termeléssel<sup>34</sup>. A módszer előnye, hogy a Grignard-reakcióra érzékeny szubsztituensek esetén is alkalmazható (CN, NO<sub>2</sub>, karbonil).



R= különböző szubsztituensek

X= Br, OTf

A reakció aril-triflátokkal is megvalósítható, majd a keletkezett boronsavészter egy másik halogennel vagy trifláttal in situ összekapcsolható<sup>35, 36</sup>:

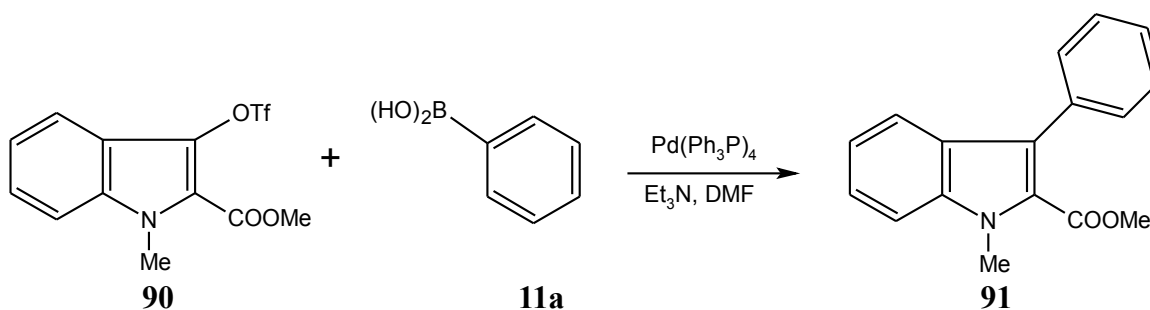


R, R'= különböző szubsztituensek

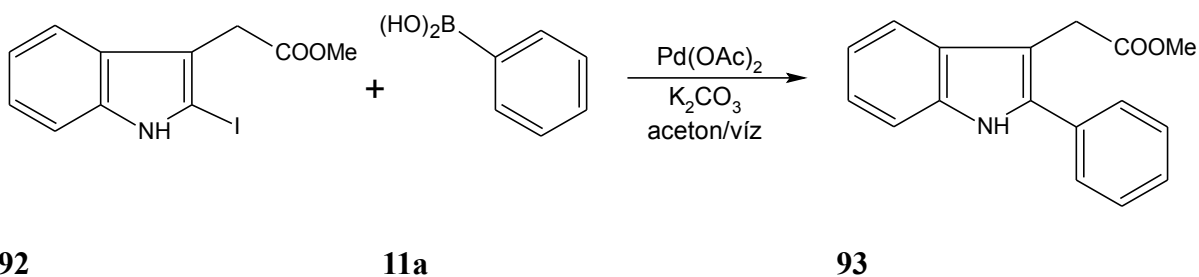
Y= Br, OTf

#### II.5.4. Néhány példa Suzuki-reakcióra indolvázon

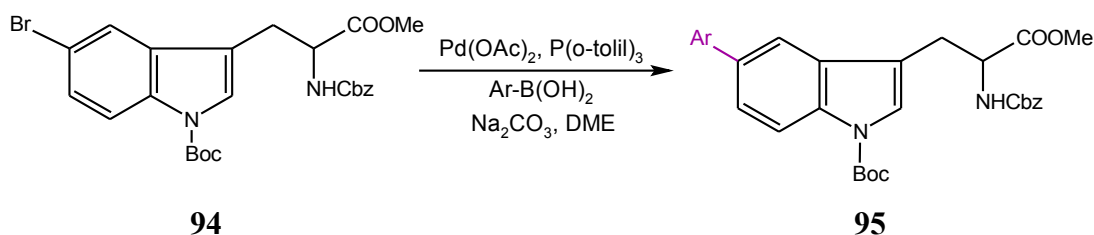
Az arilindolok szintézise során az indol-részt általában indolboronsav szolgáltatója<sup>37</sup>, de nemrégiben több, halogén-indol-származék reakcióját is leírták, melyekben az indolváz 1-es<sup>38</sup> vagy 2-es pozícióban tartalmazott halogént.



Fukuyama és társai arról számoltak be, hogy a 2-fenilindol-származékok előállításánál nem volt szükséges az indol-nitrogén megvédése<sup>39</sup>.

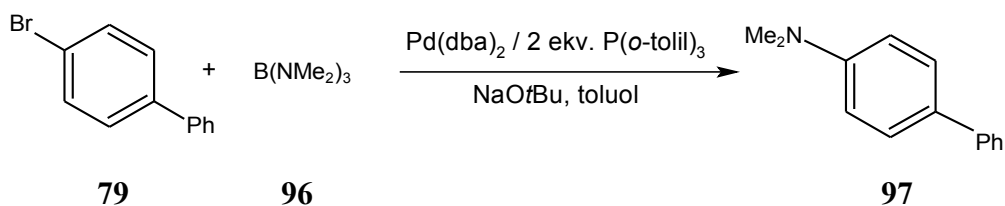


Előállítottak néhány 5-szubsztituált indolszármazékot is Suzuki-reakció segítségével<sup>40</sup>:



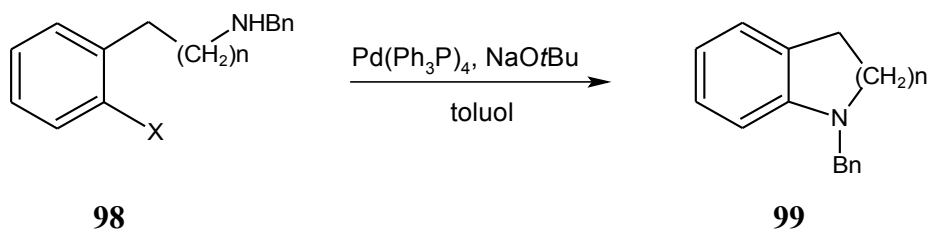
### II.5.5. A Buchwald-reakció

Az első, palládium-katalizált arilamin előállítás Buchwald nevéhez fűződik: a Pd-katalizált C-C kötés kialakításának analógiája (Suzuki-reakció) alapján valósítottak meg kapcsolást *tris*(dimetilamino)borán (**96**) és 4-brómbifenil (**79**) között palládium-dibenzilidénaceton katalizátor jelenlétében<sup>41</sup>:

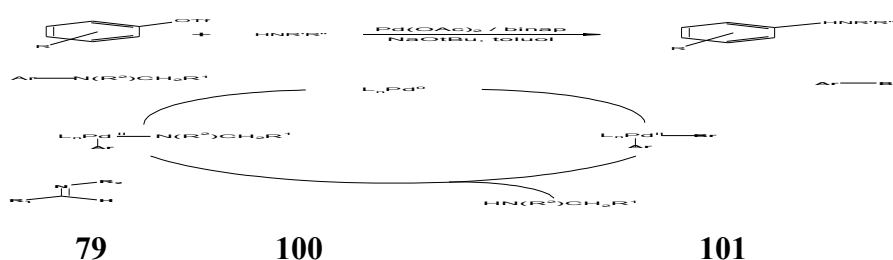


Hamarosan rájöttek, hogy a kapcsolat megfelelő körülmények között szekunder aminokkal is megvalósítható, a bórvegyület kialakítása nélkül. A reakció jól tolerálja a savérzékeny funkciós csoportokat, viszont a lúgra érzékeny csoportokkal nem valósítható meg. Megfigyelték, hogy mellékreakcióként gyakran előfordul a halogénvegyület redukciója.

Az új típusú reakciót molekulán belüli kötése kialakítására is felhasználták<sup>41</sup>:



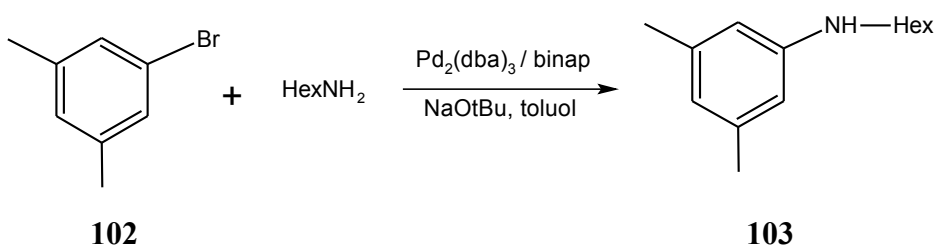
Ariltriflátok Pd-katalizált aminálásáért<sup>42</sup> elsőként szintén Buchwald és munkatársai végezték el 1997-ben:



R= Me, MeO, PhCO, nitril  
R' és R''= alkil, fenil, cikloalkil

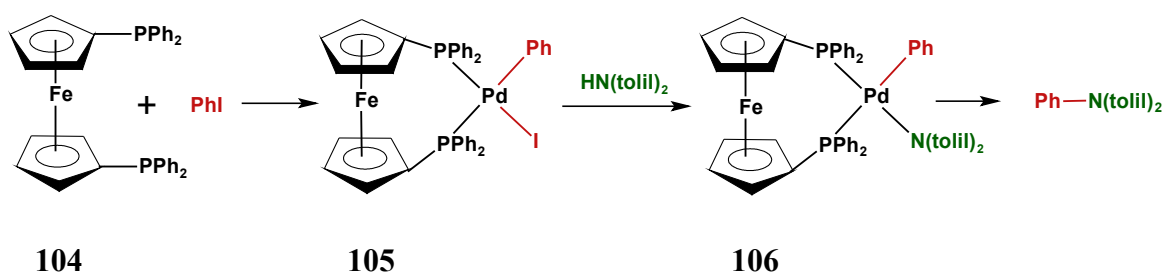
Elektronban szegény ariltriflátok esetében gyenge termelést írtak le. Mellékreakcióként kis mennyiségű redukált melléktermék képződését tapasztalták, valamint a NaOtBu bázis esetenként a triflát hidrolizálásához, így fenolok képződéséhez vezetett. Tapasztalataik szerint NaOtBu helyett CsCO<sub>3</sub> alkalmazásával a fenolok képződése kiküszöbölhető<sup>43</sup>.

A katalizátor és a foszfin megfelelő megválasztásával – például Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> katalizátor és binap (2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil) ligandum esetén – primer aminok kapcsolása is megvalósítható<sup>44</sup>.



## II.5.6. A Buchwald-reakció mechanizmusa

Az első Pd-katalizált aminálási reakciókban, melyekben trifenilfoszfint alkalmaztak ligandumként, jelentős mennyiségű redukciós melléktermék (imin) képződését figyelték meg. Hartwig és munkatársai Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> katalizátort (**104**) használtak jódbenzol és ditolilamin kapcsolásához<sup>45</sup>. A Ph-Pd-I (**105**) köztiterméket és a Pd-amido (**106**) komplexet kipreparálták, az NMR spektrum alapján megállapították, hogy *cisz* konfigurációjú és 4-es koordinációs számú.



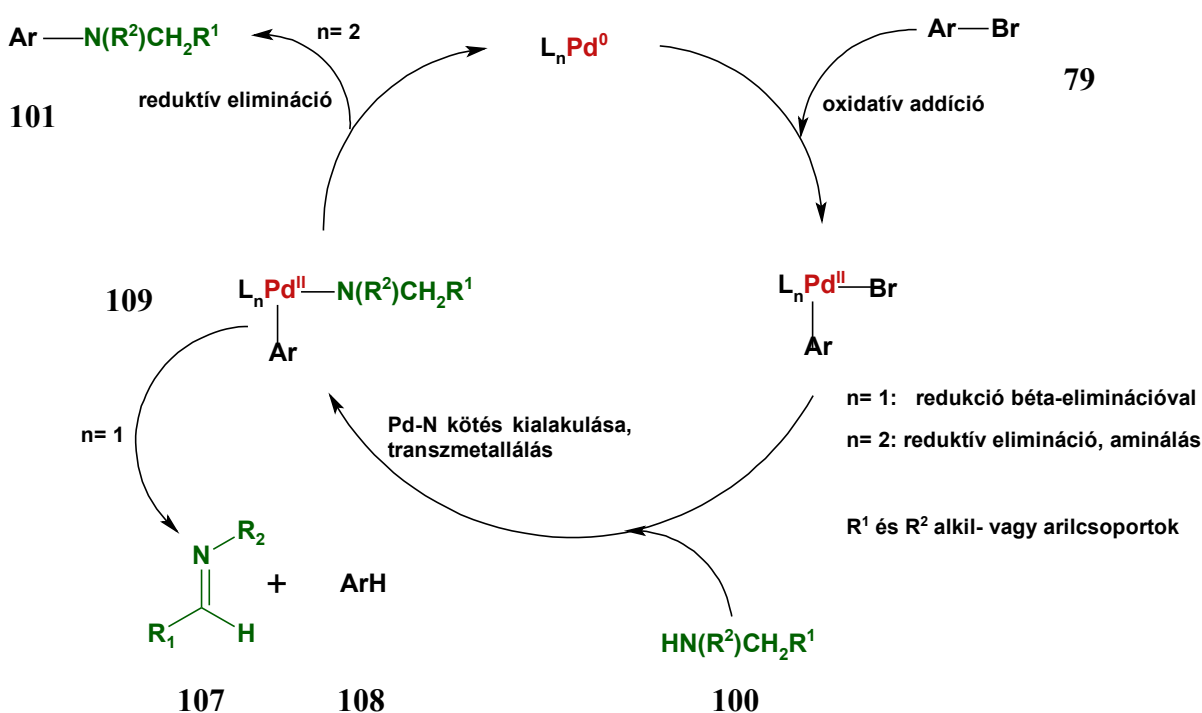
Trifenilfoszfin ligandum esetén 3-as koordinációs számú monofoszfin-Pd komplex alakul ki (**109**, n=1), ami lehetővé teszi a  $\beta$ -eliminációt a Pd-amido intermedierből. Emiatt primer aminok kapcsolási reakcióiban  $\beta$ -elimináció történik és nagy mennyiségű redukált melléktermék keletkezik (**107**).

A dppp és dppe foszfinligandok nem képeztek stabil amido-komplexet<sup>45</sup> a Pd(II)-vel, így arilamin termék sem keletkezett.

Kelátképző ligandumok jelenléte az aminálásnak kedvez a redukcióval szemben. Ez valószínűleg azzal magyarázható, kelátképző ligandum jelenléte esetén 4-es koordinációs számú komplex kialakulása a kedvezményezett (**109**, n=2); amikor is a redukatív elimináció preferált az imin  $\beta$ -hidrogénjének eliminációjával szemben. Így szterikusan gátolt foszfinok jelenléte nem feltétlenül szükséges a jó konverzió eléréséhez, mivel a szelektivitás az aminálás irányába nem a szterikus hatásoktól, hanem a kelátképzéstől és a nagy befogási szögtől (bite-angle) függ<sup>45</sup>.

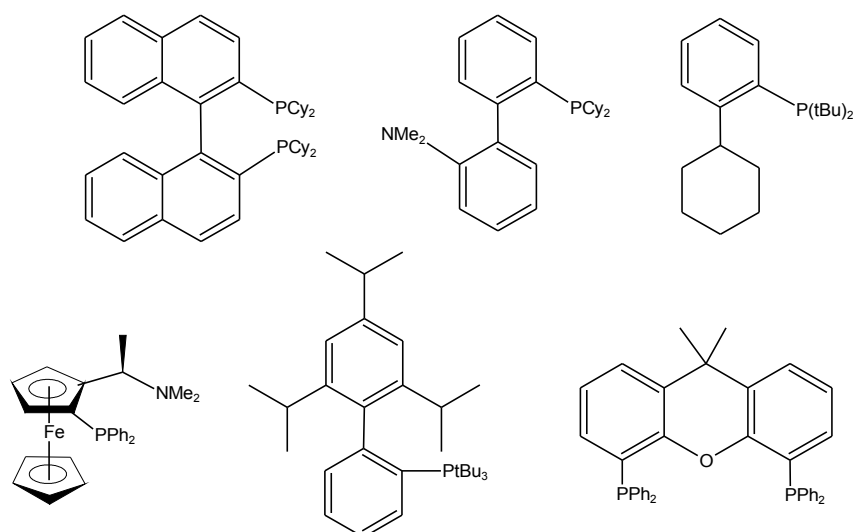
A reakció mechanizmusát tekintve valószínűleg a Suzuki-reakcióhoz hasonló lépésekből áll: oxidatív addíció, Pd-N kötés kialakulása (transzmetallálás) és redukatív elimináció. Az elektronban gazdag foszfinok jelenléte kedvez az oxidatív addíciós lépésnek. Az orto-helyzetben ciklohexil-csoportot tartalmazó fenilfoszfinokat kevésbé

hatékonyak találták, így valószínűsíthető, hogy az orto-helyzetű fenilgyűrűk  $\pi$ -elektronrendszere is kölcsönhatásban vesz részt a fém telítetlen d-pályáival<sup>46</sup>.



10. ábra: A Buchwald-reakció mechanizmusa. n=1 redukált melléktermék képződése; n=2 aminálás

Napjainkig a foszfinok és bisz-foszfinok széles skáláját próbálták ki<sup>46,47</sup> és alkalmazták C-N kötés kialakítására. Bár a reaktivitásokban való eltérést még nem tudjuk pontosan megmagyarázni, a kísérleti tapasztalatok alapján bizonyosra vehető, hogy a ligandumok szerkezeti felépítése nagymértékben hozzájárul hatékonyságukhoz<sup>46</sup>.



### III. ELMÉLETI RÉSZ

A tanszéki kutatócsoport munkájába bekapcsolódva indol- és kinolinvázis, feltételezhetően a szerotonerg rendszerre ható vegyületekkel, valamint várhatóan daganatellenes hatású vindolinszármazékokkal kezdtem el foglalkozni. A feladatom elsősorban ezen vegyületek palládium-katalizált aromás szubsztitúciója volt. Ennek megvalósításához Suzuki- és Buchwald-reakciókat alkalmaztam. Bár mindkét reakciótípus kiterjedt irodalommal rendelkezik, megvalósításuk nem tekinthető rutinfeladatnak. A reakciók katalitikus ciklusa során képződő Pd-komplex intermediereket már több esetben kipreparálták és szerkezetüket azonosították<sup>32,45</sup>, azonban a különböző katalizátor-komplexek közötti reaktivitás-eltérést még nem tudjuk pontosan magyarázni. Ezért a kísérleteimet mindig alapos irodalmi kutatómunka előzte meg, amit a reakciókörülmények (katalizátor, foszfinligandum, oldószer, bázis) optimalizálása követett. Ezután vált lehetővé a tervezett származékok előállítását.

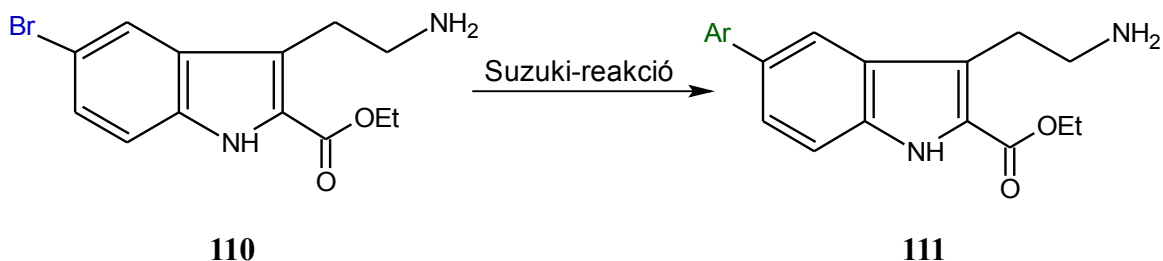
#### III.1. 5-Ariltriptamin származékok előállítása

A bevezetésben és az irodalmi részben már említettem, hogy a triptamin és szerotonin származékainak jelentős része szerotonerg aktivitást mutat. Doktori munkám első részében a [3-(2-aminoetil)]-5-bróm-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (vagy rövidebb nevén triptamin-2-karbonsav etilészter, **110**) és *N*-acilezett származékainak aromás gyűrűn való szubsztitúciójával foglalkoztam. A triptamin rész jelenlététől szerotonerg aktivitást, míg a Suzuki-reakcióval kialakított aromás szubsztituensektől jó barrier-átjutást vártunk.

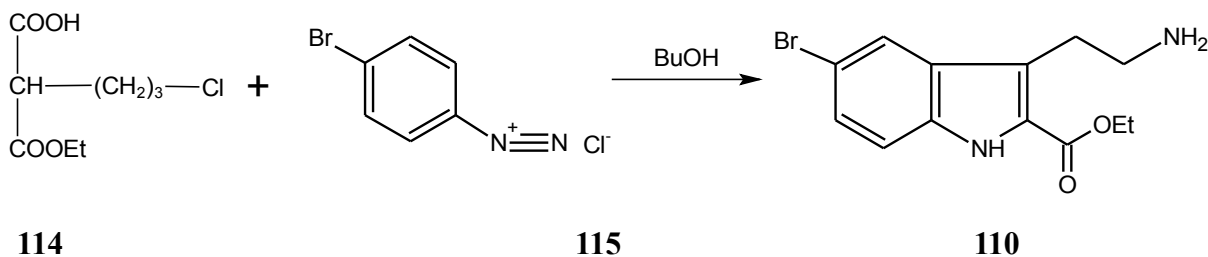
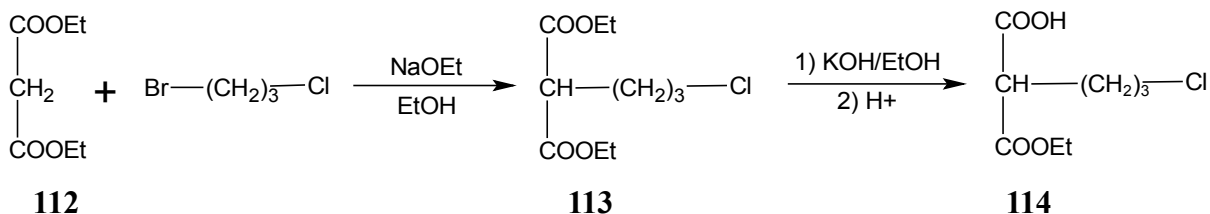


### III.1.1. A [3-(2-aminoetil)]-5-bróm-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter Suzuki-reakciója

Első kísérleteimben a [3-(2-aminoetil)]-5-bróm-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (**110**) aromás szubsztitúcióját tűztem ki célul Suzuki-reakcióval.



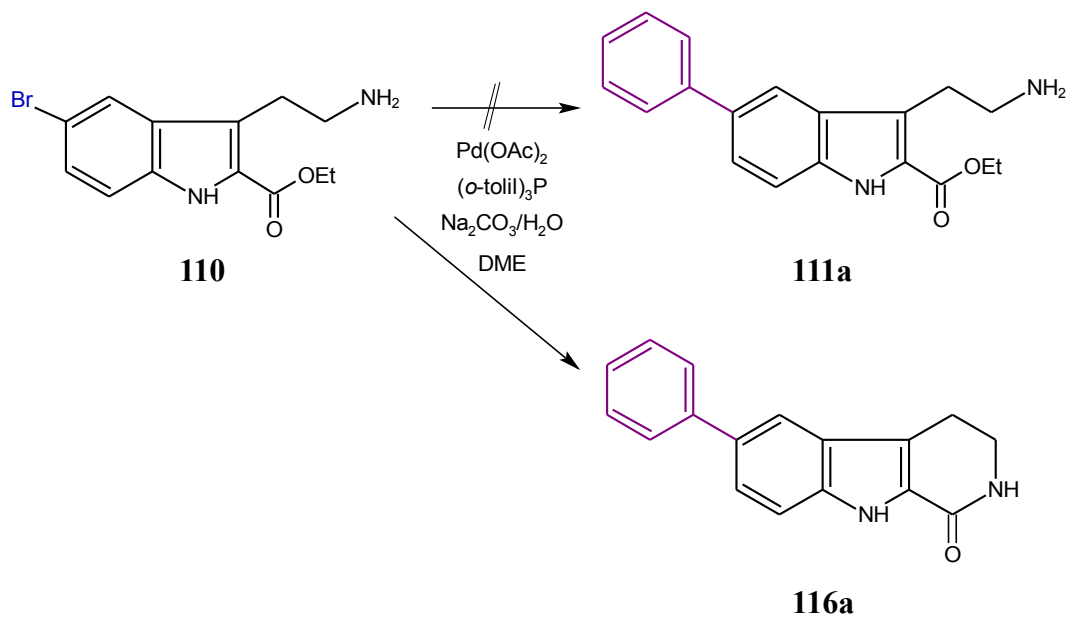
A kiindulási anyag előállítását módosított Japp-Klingemann reakcióval végeztem, melyet a Szerves Kémia Tanszéken Szántay professzor és munkacsoportja dolgozott ki<sup>48</sup>. A szintézis során a malonsav dietilésztert klórpropil származékká alakítottam (**113**), majd annak részleges hidrolízise után a keletkezett félésztert (**114**) – izolálás nélkül – a diazóniumsó oldatával reagáltattam. A Japp-Klingemann intermedier átrendeződésével az alkoholos forralás során a triptamin-2-karbonsav etilészter (**110**) keletkezett.



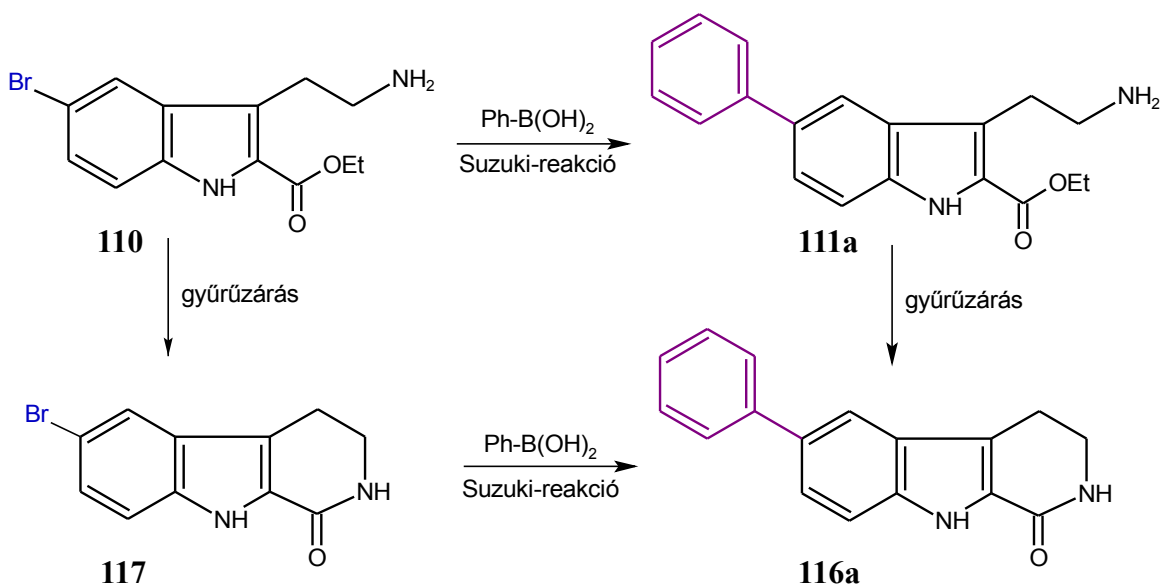
Az ily módon előállított kiindulási anyag (**110**) 5-ös helyzetű Br-atomját aromás csoportokra kívántam cserélni. A reakciókhoz katalizátorként Wang és munkatársai

közleménye alapján  $4 \text{ Pd}(\text{OAc})_2$  és  $(o\text{-tolil})_3\text{P}$  1:2 arányú elegyét használtam  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  vizes oldata és dimetoxietán (DME) oldószer jelenlétében.

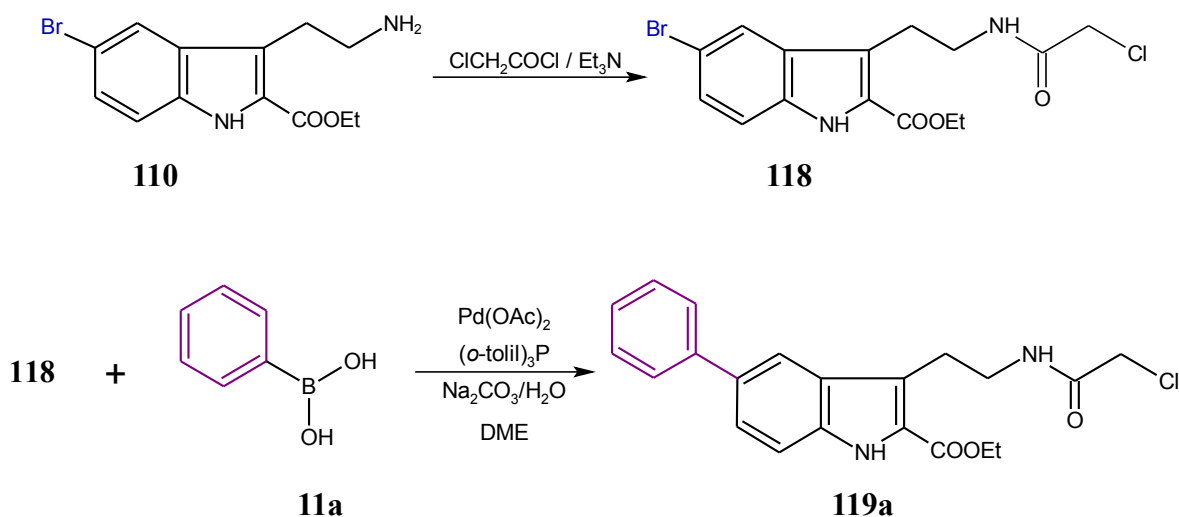
Termékként **111a** molekulát vártam, a feldolgozás után kinyert anyag azonosítása után azonban nyilvánvalóvá vált, hogy **111a** helyett **116a** szerkezetű terméket kaptam, vagyis a reakció körülményei között gyűrűzárás történt és laktámgyűrű képződött.



A reakció során az alábbi ábrán bemutatott **111a**, **117**, és **116a** termékek jöhetnek létre. Ezek közül **111a**-t nem sikerült izolálni és azonosítani.



**110** kiindulási anyagot klórecetsav-kloriddal acileztem, majd a terméket (**118**) fenilboronsavval reagáltattam az előbb alkalmazott reakciókörülmények között. (A klóracetil csoport jelenlétét a további szintézisekben kívántuk kihasználni, azért választottuk ezt a származékot. Ezekről a kísérletekről később részletesen beszámolok.)



Ebben az esetben gyűrűzárás természetesen nem történhetett, a várt terméket (**119a**) izoláltam.

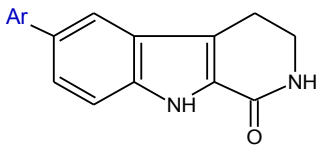
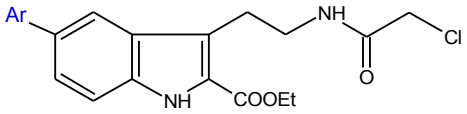
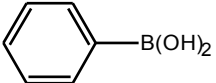
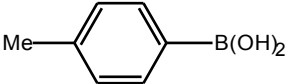
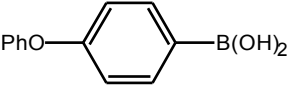
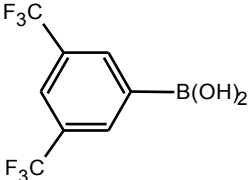
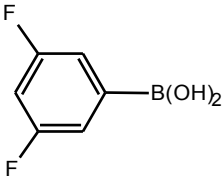
A reakciók lefutását rendszerint VRK-val követtem. Mindkét reakciónál a megfelelő Br- és fenilcsoporttal szubsztituált anyag (**118** és **119a**, illetve **117** és **116a**) retenciós faktora ( $R_f$ ) igen közel esett egymáshoz. A kiindulási anyag és a termék felfutását 20-25 különböző futtatóelegyben vizsgáltam meg szilikagél, alumíniumoxid és fordított fázisú szilikagél VRK-lapokon. Ezek közül szétválást csak a fordított fázisú szilikagél lapon tapasztaltam.

Fordított fázisú preparatív kromatográfiára azonban nem volt lehetőségem, emiatt a tisztítási lépés során komoly nehézségeim adódtak. Ezenkívül a reakciókhoz sajnos hosszú idejű, 30-60 órás forralás volt szükséges, de a kiindulási anyag még így sem reagált el teljes mértékben.

A további származékok előállításához olyan szubsztituált fenilboronsavakat választottam, amelyekkel a kiindulási Br-vegyülethez képest – az általam kiválasztott normál fázisú rendszerben – várhatóan magasabb  $R_f$  értékű termékeket kapok, és azok így

könnyebben tisztíthatók lesznek. Ezért a következő fenilboronsavakkal valósítottam meg Suzuki-kapcsolást:

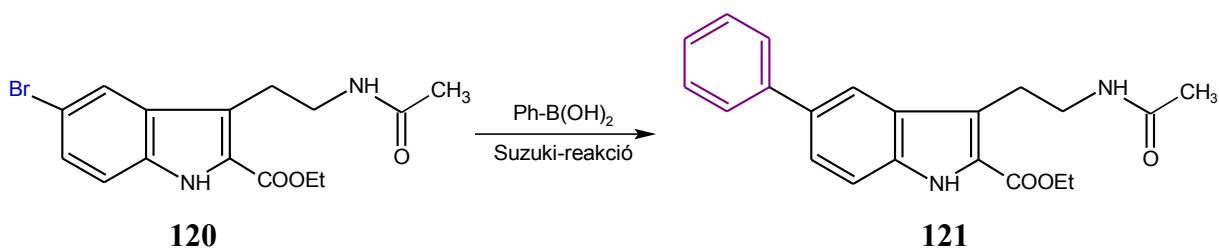
2. Táblázat

	fenilboronsav <b>11</b>	 <b>116</b>	 <b>119</b>
		Termelés (%) 40h után	
<b>a</b>		33	55
<b>b</b>		19	20
<b>c</b>		30	27
<b>d</b>		42	62
<b>e</b>		29	37

A fenoxifenil-, bisz(trifluorometil)fenil- és difluorofenilboronsavak esetén – a várakozásnak megfelelően – a termékek elválasztása a kiindulási anyagtól egyszerűbb volt.

### III.1.2. Optimalizálás 5-ariltriptaminok szintéziséhez

A reakcióidő lecsökkentése és a konverzió javítása céljából optimalizálási kísérletet végeztem. A reakció négy paraméterét (katalizátor, ligandum, bázis, oldószer) összesen 13, nagyrészt az irodalomban fellelhető kombinációban változtattam<sup>29</sup> (3. Táblázat). A reakciók előrehaladtát 10, 20, 30 és 40 óra elteltével VRK-val vizsgáltam. A termék / kiindulási anyag arány meghatározását eredetileg HPLC-vel terveztük, azonban a vegyületek egyik rendelkezésünkre álló kolonnán sem váltak el egymástól. Ezeket a vegyületeket nagy molekulatömegük miatt GC-vel elemezni nem lehet. Mivel semmilyen más lehetőség nem állt rendelkezésemre, így a termék / kiindulási anyag arány meghatározása a VRK szemrevételezésével történt.



3. Táblázat

Nr.	Katalizátor (5 mol%)	Ligandum (mol%)	Bázis (2 ekv.)	Oldószer (20 ml)	
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ph <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppp	5	CsCl	DME
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME
5	PdCl <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	10	CsCl	DME
<b>6</b>	<b>PdCl<sub>2</sub></b>	<b>dppf</b>	<b>5</b>	<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O</b>	<b>DME</b>
7	Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	-		Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME
8	PdCl <sub>2</sub>	-		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	piridin

Az első 8 reakció közül a táblázatban 6-os számú reakció mutatta a legjobb eredményt, ezért ebből a reakcióelegyből a terméket kipreparáltam, és azonosítottam. A reakciókörülmények további módosítása a 4. Táblázatban látható.

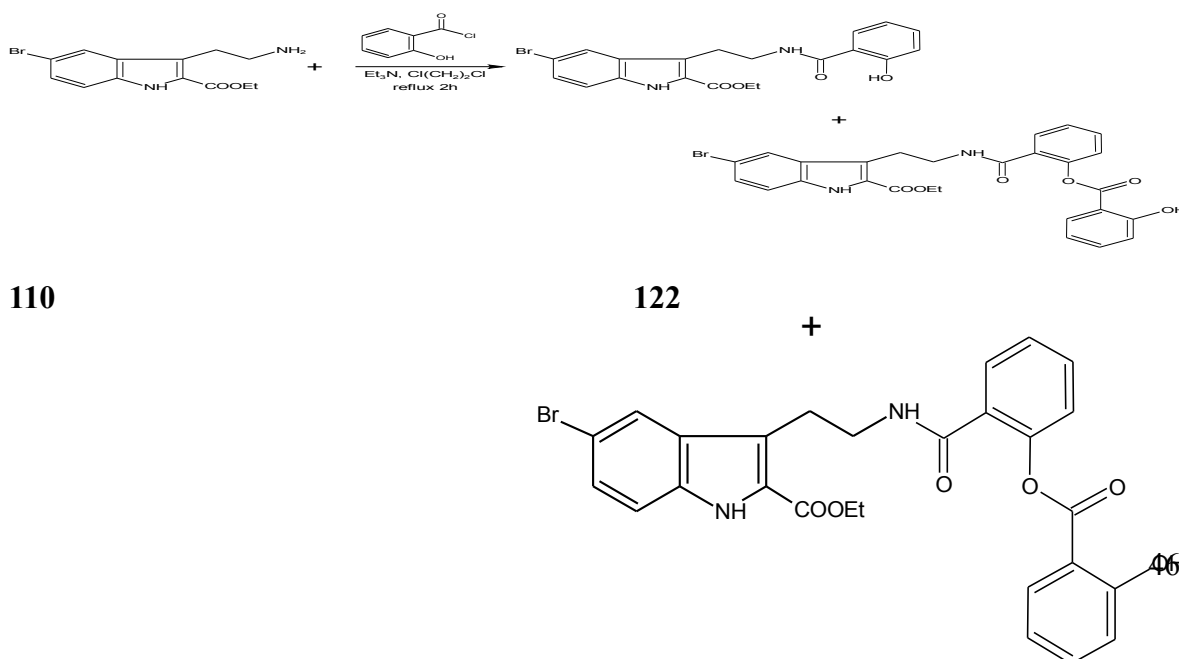
#### 4. Táblázat

Nr.	Katalizátor (5 mol%)	Ligandum (5mol%)	Bázis (ekv.)		Oldószer (20 ml)
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppf	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	2	DME
<b>10</b>	<b>PdCl<sub>2</sub></b>	<b>dppf</b>	<b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>2</b>	<b>DMF</b>
11	PdCl <sub>2</sub>	dppf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	dioxán
12	PdCl <sub>2</sub>	dppf	KOAc	3	dioxán
13	PdCl <sub>2</sub>	dppf	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	2	DMF

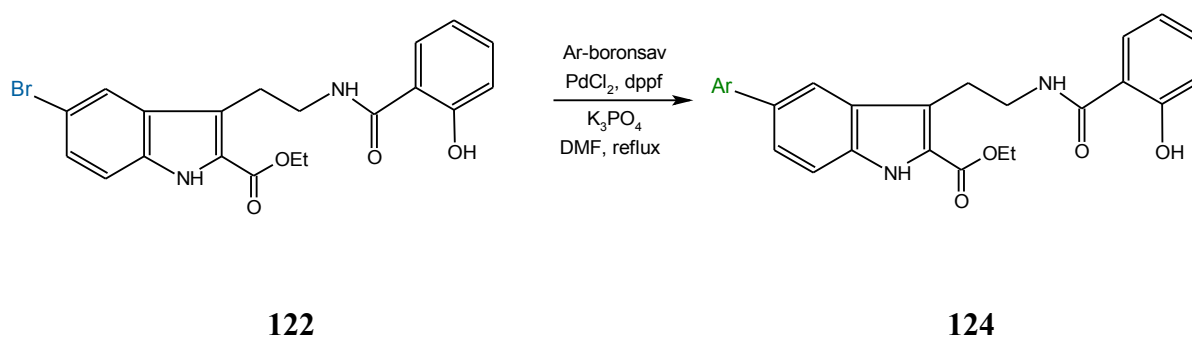
A reakciókat 40 óráig követtem figyelemmel: a termék / kiindulási anyag arány ugyan javult, azonban 10 óra elteltével egyre több melléktermék jelent meg a reakcióelegyben. A 13 reakció közül a legjobb konverziót a 10-es számú kísérlet mutatta: PdCl<sub>2</sub> katalizátor, bisz(difenilfoszfino)ferrocén (dppf) ligandum, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> bázis jelenlétében, dimetilformamid oldószerben. Ezért a további származékok előállításához ezt a módszert alkalmaztam.

#### III.1.3. 5-Bróm-3-{2-[(2-hidroxibenzoil)amino]etil}-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter reakciója fenilboronsavakkal

**110** kiindulási anyagot szalicilsavkloriddal acileztem trietilamin jelenlétében. A reakció során a várt termék mellett **123** melléktermék is képződött, amelyet a továbbiakban nem használtam fel. Alacsonyabb forráspontú oldószer (például CHCl<sub>3</sub>) alkalmazásával a melléktermék megjelenése kiküszöbölhető, bár ebben az esetben a reakcióidő jelentősen megnő.

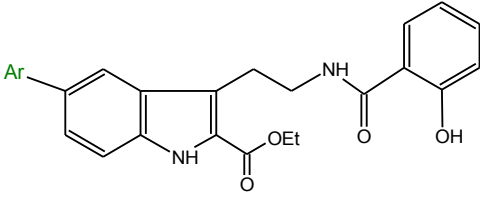
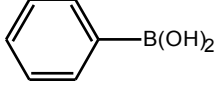
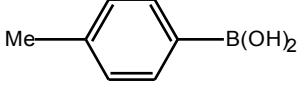
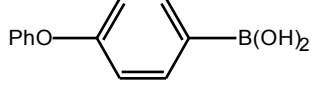
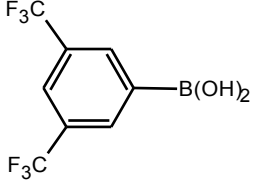
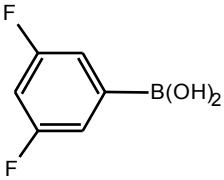


Az előbbi optimalizálás során legjobbnak talált reakciókörülményeket **122** vegyületre is alkalmaztam:



**122** vegyületet az 5. Táblázatban táblázatban látható boronsavakkal reagáltattam. A reakció során katalizátorként  $\text{PdCl}_2$ -ot használtam, ligandumként *bisz*(difenilfoszfino)ferrocént (dppf) és bázisként  $\text{K}_3\text{PO}_4$  vizes oldatát alkalmaztam. Az elegyet dimetilformamid oldószerben Ar atmoszféra alatt forraltam 10 órán keresztül. A VRK alapján a reakciók 80%-90%-os konverzióval mentek végbe. Ez azt mutatja, hogy az optimalizálás erre a vegyületre is sikeres volt. Sajnos a feldolgozás és a tisztítás során bekövetkezett anyagvesztés miatt csak gyenge-közepes termelést értem el. (Az optimalizálás eredményességét HPLC-vel kívántam eredetileg bizonyítani és nem termelési értékekkel, így a tisztítás során a termék tisztaságára és nem a mennyiségére koncentráltam.)

5. Táblázat

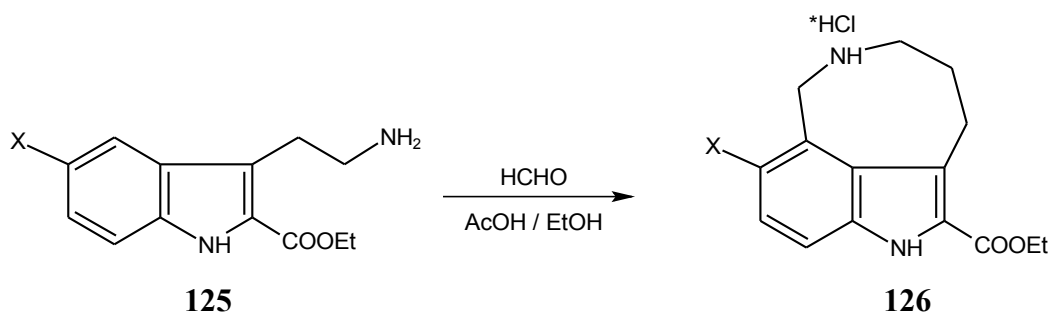
	<p>fenilboronsav <b>11</b></p>	 <p><b>124</b></p>
Termelés (%) 10h után		
<b>a</b>		35
<b>b</b>		28
<b>c</b>		32
<b>d</b>		44
<b>e</b>		52



### III.1.4. Kísérletek gyűrűzárásra

Az *N*-acilezett származékokkal további tervünk volt, hogy egy új gyűrűt alakítsunk ki az indolgyűrű 4-es pozíciójában, mivel az ilyen szerkezetű molekuláktól szintén szerotonerg kötődés várható<sup>13</sup>. Bár az indolváz 4-es C-atomja sajnos meglehetősen inaktív, nehezen készíthető szubsztitúciós reakciókra, az aromás elektrofil szubsztitúció megvalósítására több lehetőség is rendelkezésünkre állt.

A Tanszéken korábban már foglalkoztak 5-szubsztituált azepinoindolok<sup>49</sup> előállításával. Az indolvázon aktiváló, elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó vegyületek formaldehiddel az indolváz 4-es helyzetében gyűrűzárásra készíthetők. Halogén- valamint H-szubsztituenset tartalmazó származék esetén azonban nem képződött azepinoindol.

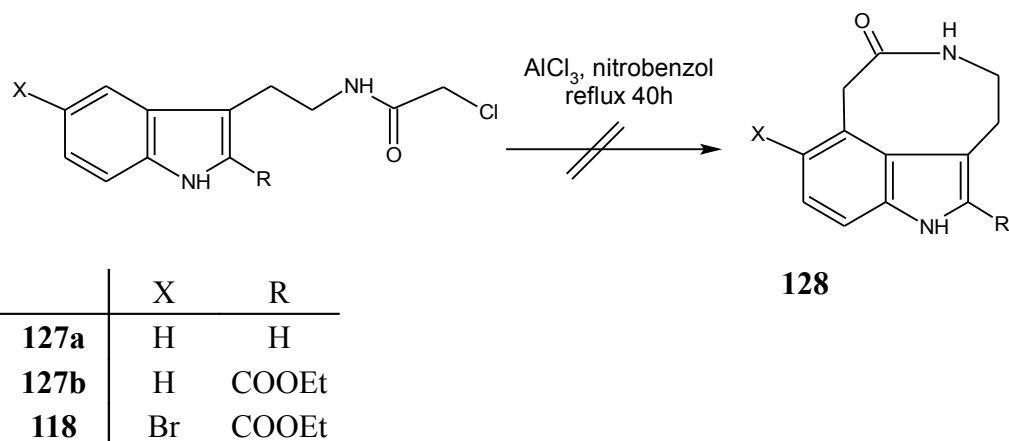


X= H **125a**

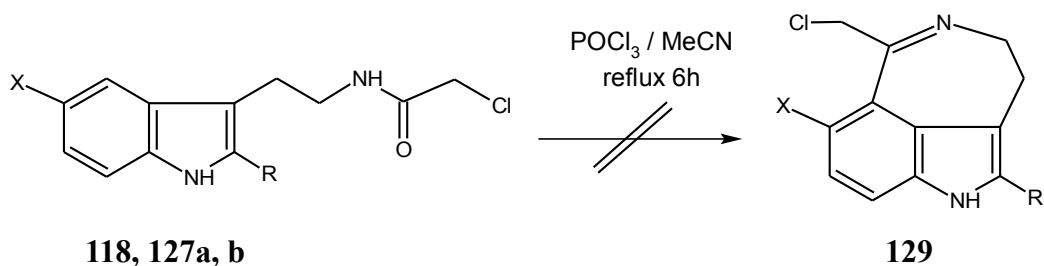
X= MeO, EtO, OH gyűrűzárás

X= Cl, Br, H nincs reakció

Doktori munkám során néhány további módon próbáltam meg 4-es helyzetben gyűrűzárást megvalósítani. Ennek eredményeként 7, 8 illetve 9-tagú gyűrűk kialakulását vártam. A legkézenfekvőbb lehetőség, hogy a klórmetil származékot (**118**, **127a, b**)  $\text{AlCl}_3$  jelenlétében nitrobenzolban Friedel-Crafts típusú aromás alkilezéssel gyűrűzárásra készítjük. Terméket azonban egyik reakció során sem sikerült izolálnom, a kiindulási anyagot kaptam vissza minden esetben.

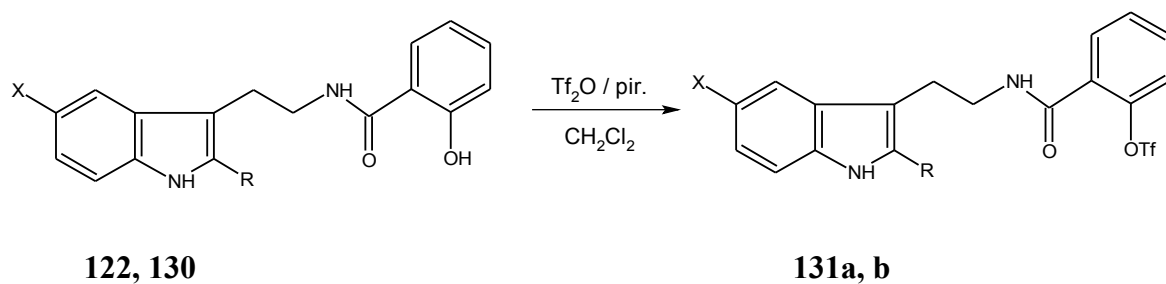


Miután az előző a kísérletek sikertelenek voltak, egy új módszerhez folyamodtunk: szintén a 4-es helyzetben vártunk gyűrűzárást foszforoxiklorid hatására. A három elvégzett kísérlet közül azonban egyikben sem sikerült a kívánt terméket előállítani. A kiindulási anyag ugyan elfogyott, de a feldolgozás során a képződött termékek valószínűleg elbomlottak, egy sokkomponensű termékelegyet kaptam.

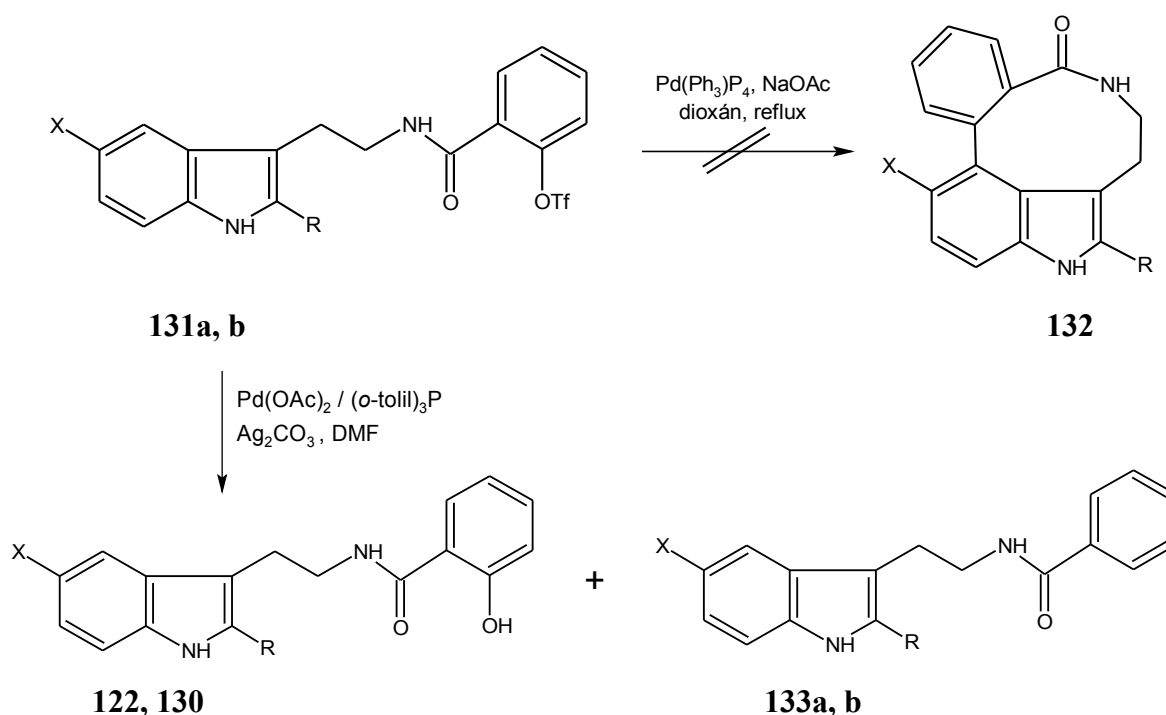


Mivel az eddigi kísérletek nem vezettek eredményre, egy teljesen új módszert választottunk: az irodalomban ismert az aromás triflátok kapcsolása olefinekkel vagy aromás gyűrűvel Heck-reakcióban, mely intramolekulárisan is megvalósítható<sup>50</sup>.

**122** és **130** savamidok OH-csoportját trifláttá alakítottam, majd mindkét vegyület esetében megpróbáltam gyűrűt kialakítani. **122** esetében csak a 4-es pozícióban tud a szubsztitúció megvalósulni, míg **130** esetében az aktívabb 2-es C-atomon is kialakulhat a gyűrű.



	X	R
<b>130, 131a</b>	H	H
<b>122, 131b</b>	Br	COOEt



A szubsztitúció  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  és  $\text{NaOAc}$  jelenlétében nem valósult meg: részben visszakaptam a kiindulási anyagot, részben pedig a triflát hidrolízise játszódott le (**122**, **130**). Enyhébb bázis jelenléte –  $\text{AgCO}_3$  – sem segítette elő a várt reakciót. Ebben az esetben kevesebb hidroxivegyület képződött, viszont melléktermékként nagy mennyiségű redukált vegyület keletkezett (**133a, b**).

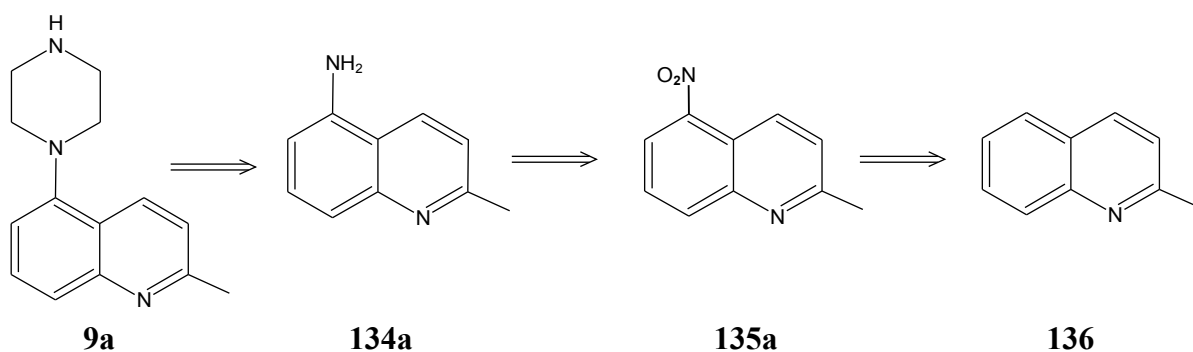
4-es Helyzetben intramolekuláris szubsztitúciót egyetlen módszerrel sem sikerült kialakítanom. A Br-atom jelenléte az 5-ös C-atomon dezaktiválja a gyűrűt, és emiatt a gyűrűzárás nem megy végbe. Sajnos a szubsztituátlan molekula sem eléggé aktív, így gyűrűzárás ezekben az esetekben sem történt.

## III.2. *N*-szubsztituált aminokinaldinok előállítása

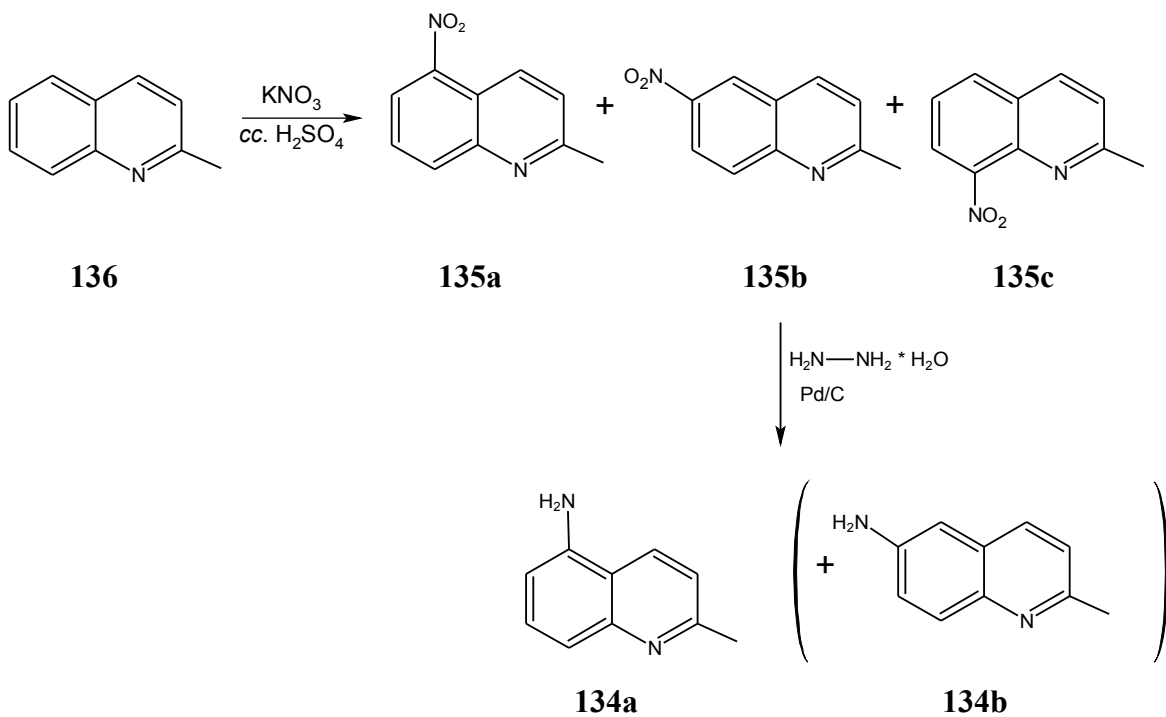
Az irodalmi részben már bemutattam, hogy egyes piperazin-egységgel szubsztituált kinolinvázas vegyületek szelektív 5HT-receptor kötődést mutatnak. Ezért célul tűztük ki 5-piperazinil- és más ciklusos aminokkal szubsztituált kinaldinok előállítását.

### III.2.1. Kísérletek az 5-piperazinil-kinaldin előállítására

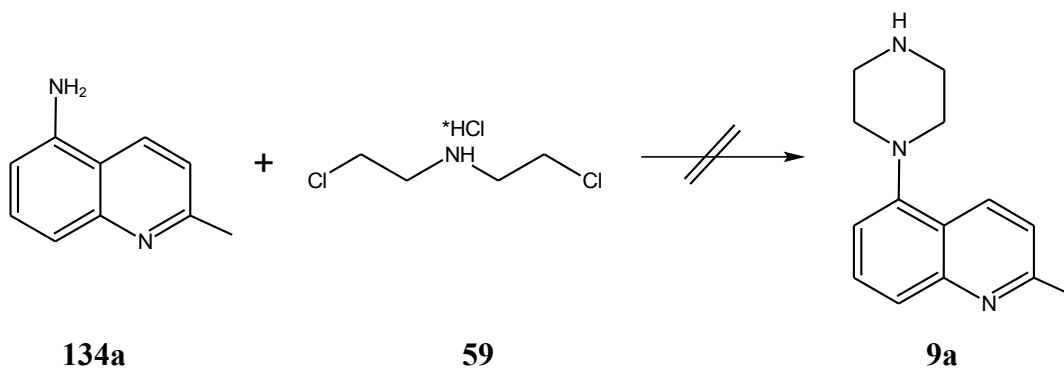
Modellvegyületként az 5-piperazinil-kinaldint választottam, melyet először kinaldinból (**136**) kiindulva, az 5-aminokinaldin (**134**) *N*-alkilezésével kívántam előállítani.



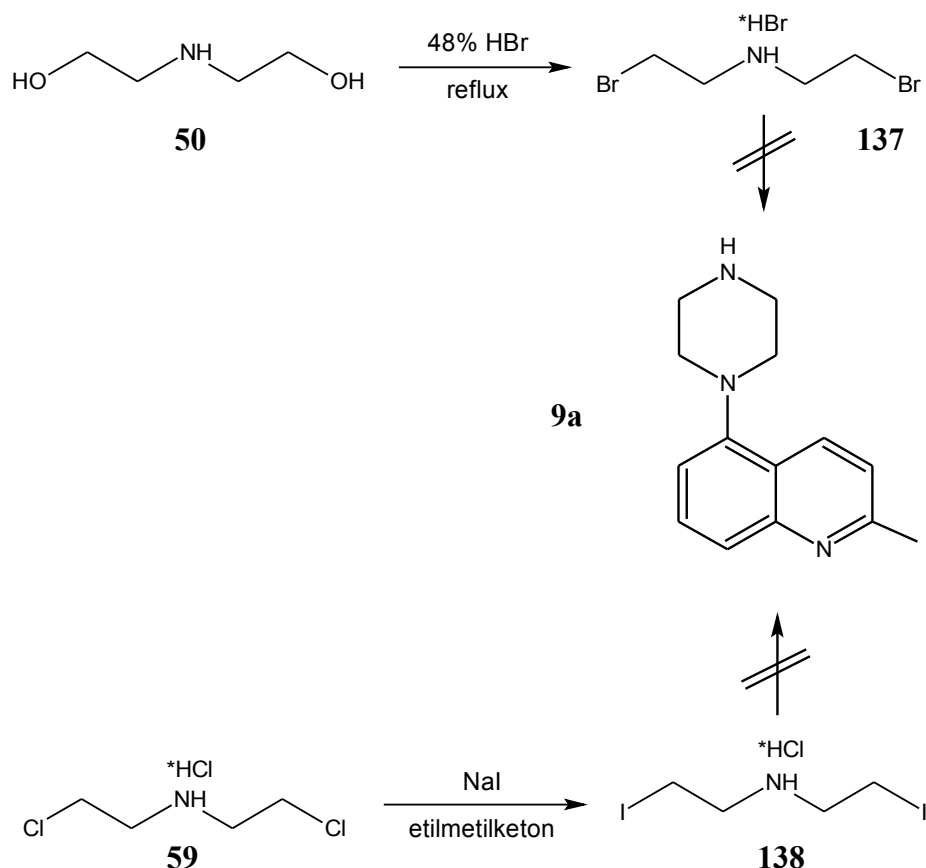
Az 5-aminokinaldin (**134a**) előállítását egy irodalmi úton valósítottam meg<sup>51</sup>. A kinaldint (**136**) tömény kénsav jelenlétében nitráltam, termékként 5-, 6-, és 8-nitrokinaldinok (**135a, b, c**) elegyét kaptam. A 8-nitrokinaldin (**135c**) a pH beállításával, vagy oszlopkromatográfiával jól elválasztható volt az 5- és 6-nitrokinaldin elegyétől. A nitrocsoport redukcióját Pd/C katalizátor jelenlétében, hidrazinnal végeztem. A redukált 5- és 6-aminokinaldin (**134a, b**) oszlopkromatográfiás módszerrel már szétválasztható volt.



Az N-alkilezést *bisz*(klóretil)amin sósavas sójával, klórbenzolban,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  jelenlétében végezve 5 terméket nem sikerült izolálnom, a kiindulási anyagot változatlanul kaptam vissza.



Az *N*-alkilezés megvalósítására több kísérletet is tettem (6. Táblázat). A nagyobb reaktivitás érdekében a klórszubsztituenszt brómra, illetve egy esetben jódra cseréltem. Az oldószer minőségét is változtattam<sup>52,53</sup>, mivel az eredetileg használt klórbenzolban az 5-aminokinaldin nehezen oldódik, ami okozhatja a reakció sikertelenségét. A kívánt termék keletkezése azonban sajnos egyik esetben sem történt meg.

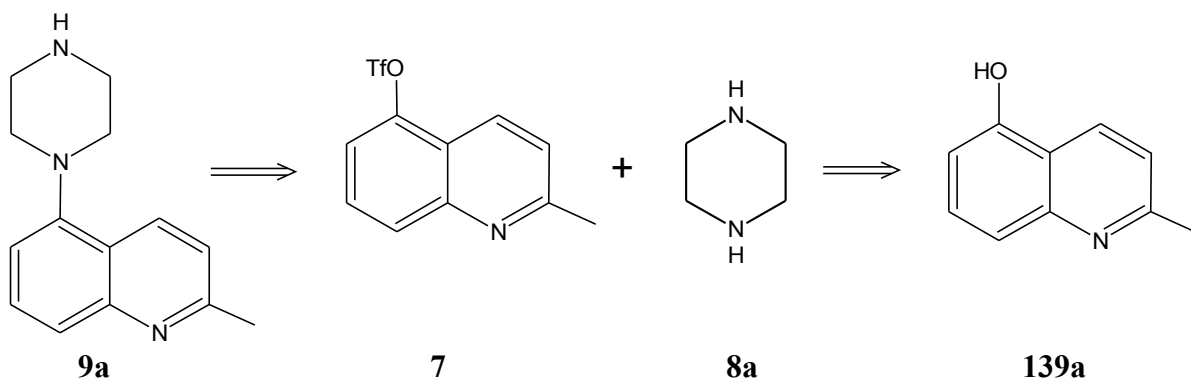


6. Táblázat

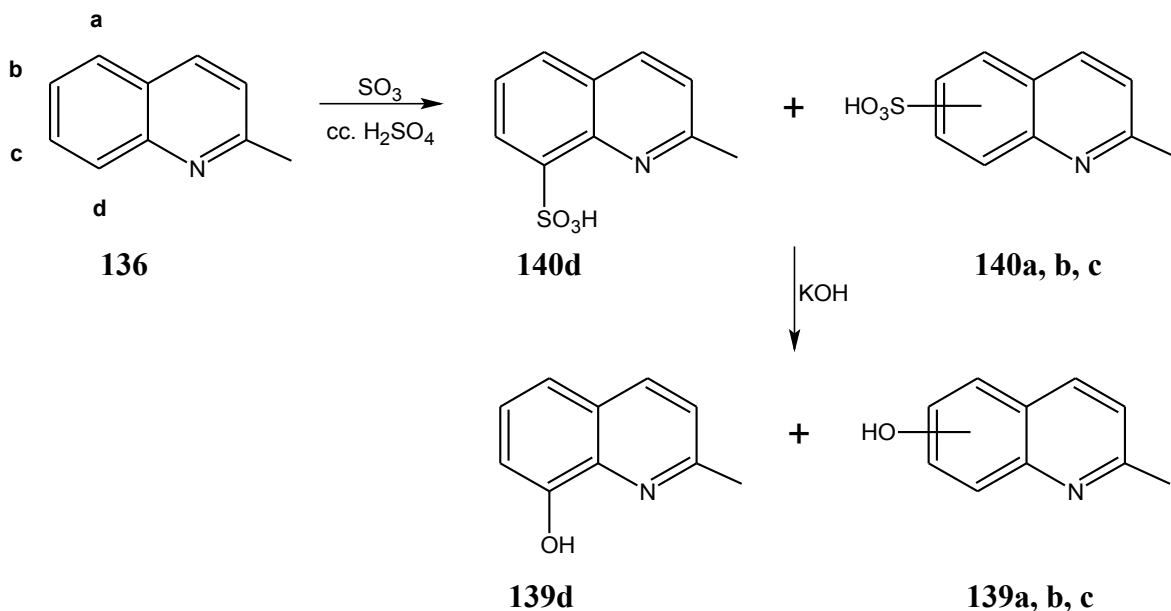
Nr.	Reagens	Oldószer	bázis	Reakciókörülm.
1	59	klórbenzol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Reflux 30h
2	59	diglim	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
3	59	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
4	137	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
5	137	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / <i>N,N</i> -dimetilaminopiridin	
6	138	diglim	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
7	137	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3h mikrohullámú reaktorban, T= 100°C

### III.2.2. Kísérletek 5-hidroxi-kinaldin előállítására kinaldin-5-szulfonsavon keresztül

Mivel a céltermék előállítására tett kísérleteim sikertelenek voltak, ezért új szintézisutat kerestem, amely szerint 5-hidroxi-kinaldinból (**139**) kiindulva állítható elő az 5-piperazinil-kinaldin (**9a**)<sup>54</sup>:



Az 5-hidroxi-kinaldint (**139a**) kinaldin (**136**) szulfonálásával, majd ömlesztésével kívántam előállítani<sup>55</sup>. A reakciót 30%-os óleumban végezve főtermékként 8-kinaldinszulfonsavat (**140d**) kaptam, és emellett a többi izomer kisebb mennyiségű keverékét. A reakciót DKE / óleum elegyében végezve nem történt meg a szulfonálódás.

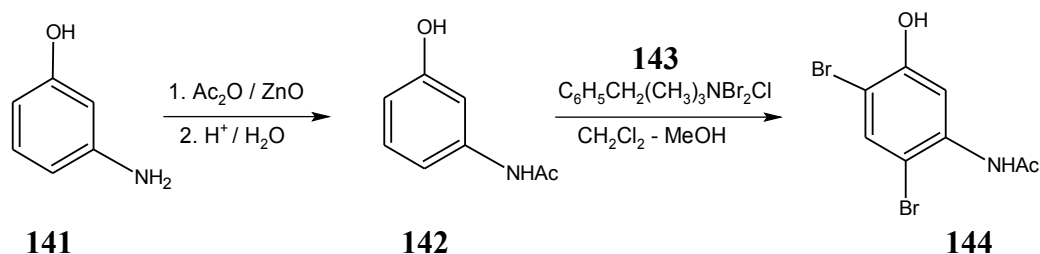


A vegyes termékelegyet (**140a, b, c**) KOH-dal ömlesztettem<sup>55</sup>, majd a termékeket oszlopkromatográfiával szétválasztottam. Sajnos a kívánt terméket csak néhány százalékos termeléssel kaptam meg.

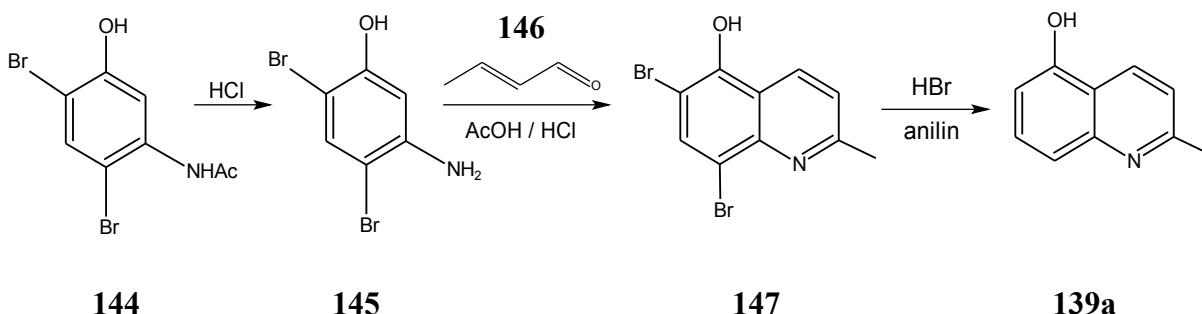
Az irodalom szerint  $\text{HgCl}_2$  jelenlétében, 20%-os óleumban végezve a szulfonálást, főtermékként 5-hidroxikinaldin (**139a**) nyerhető<sup>56</sup>. Azonban én ebben az esetben kizárólag 8-hidroxikinaldint (**139d**) izoláltam termékként.

### III.2.3. 5-Hidroxikinaldin előállítása Skraup-reakcióval

Mivel az eddigi próbálkozások nem szolgáltatták az 5-ös helyzetben szubsztituált kinaldint, olyan módszert kerestünk, melynél nem áll fenn az izomer termékek képződésének lehetősége. A szintézisút során a 3-aminofenolt (**141**) *N*-acileztem<sup>57</sup>, mely vegyület benzil-trimetilammónium-klórbromiddal (**143**) 2- és 4-es helyzetben gyorsan és egyszerűen brómozható volt<sup>58</sup>.

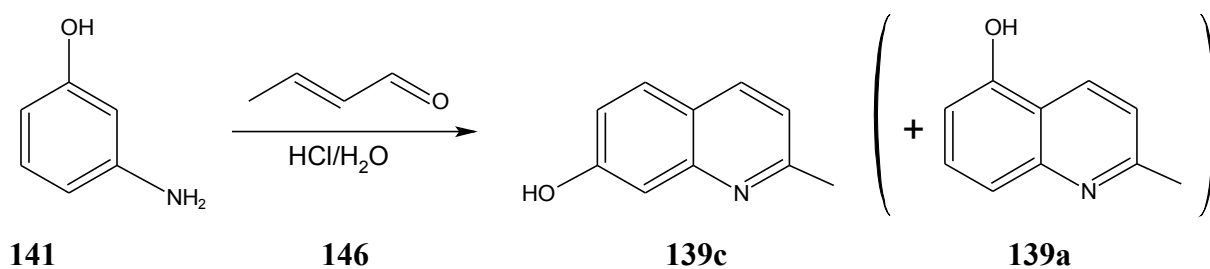


A kapott *N*-(2,4-dibróm-5-hidroxifenil)-acetamidot (**144**) az acetylsoport hidrolízise után savas közegben krotonaldehiddel (**146**) kapcsoltam (Skraup-reakció), majd a két brómszubsztituenst – a dibróm-hidroxikinaldin (**147**) izolálása nélkül –  $\text{HBr}$ -dal redukáltam<sup>59</sup>.



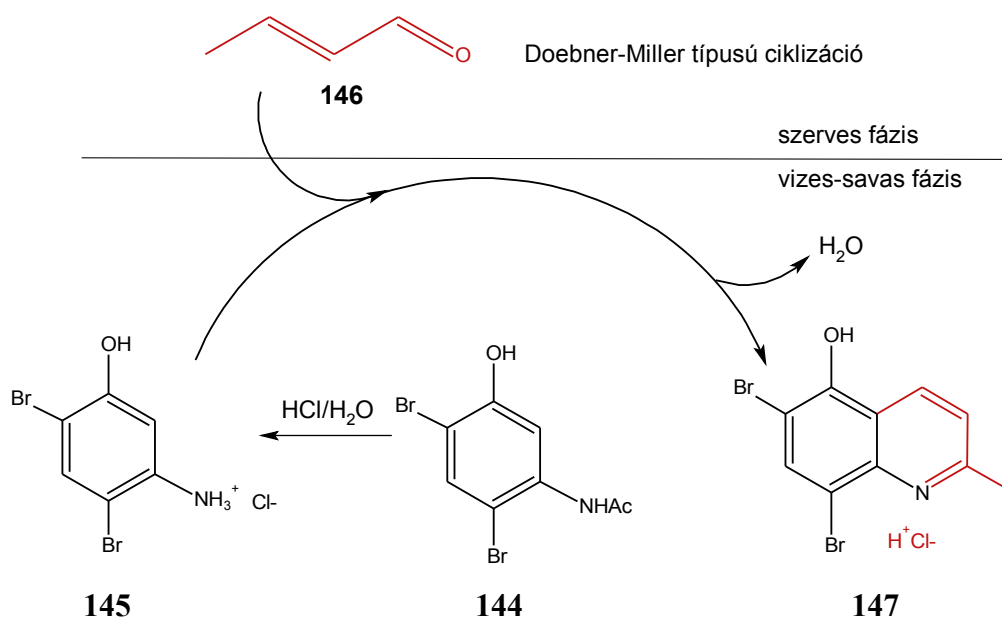
Abban az esetben, ha **145** helyett 3-aminofenolt (**141**) reagáltatunk savas közegben krotonaldehiddel, főtermékként 7-hidroxikinaldint kapunk<sup>59</sup> (**139c**), és csak kis mennyiségben képződik az 5-szubsztituált termék, ezért volt szükség **142** brómozására.





Az 5-hidroxi-kinaldin (**139a**) előállítását Dae és munkatársai<sup>59</sup> valósították meg sósavas-ecetsavas közeget alkalmazva. A reakció során a krotonaldehid (**146**) jelentős része polimerizálódik; nyerstermékként egy fekete, rosszul kezelhető elegyet kapunk, melyből a termék kinyerése nehézkes, és csak gyenge termeléssel valósítható meg (~25%).

Matsugi és munkatársai<sup>60</sup> erre a problémára találtak részben megoldást, amikor a Doebner-Miller szintézist két fázisban valósították meg: 5-fluoro- és 5-metil-kinaldint állítottak elő jó termeléssel úgy, hogy a reakcióelegyhez toluolt adtak a krotonaldehid polimerizációját kiküszöbölendő és a polimerizációs melléktermékek átoldására.



A reakció optimalizálására több kísérletet is elvégeztem, melyekben a sósav és ecetsav mennyiségét változtatva és a toluolos extrahálást alkalmazva kívántam jobb termelést elérni.

- A Matsugi és munkatársai által javasolt 6 N sósavban az 5-amino-2,4-dibromfenol rosszul oldódik, a termelés emiatt alacsony marad.

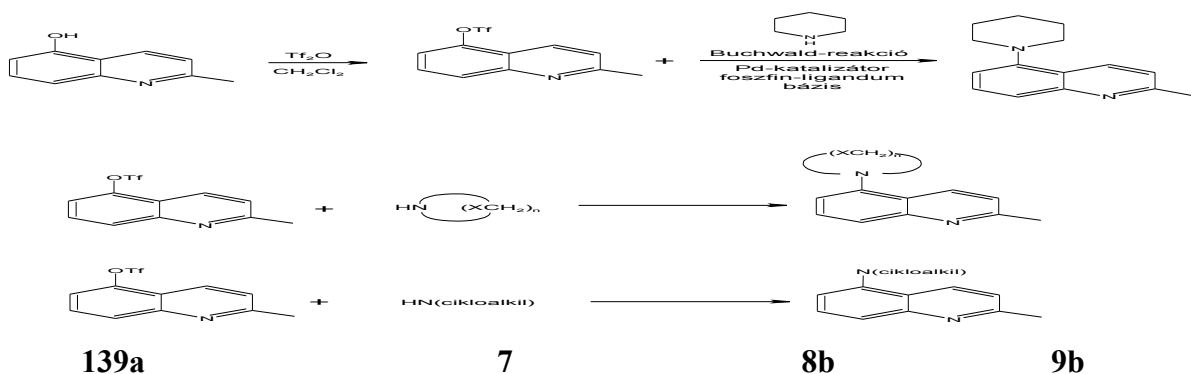
- Az ecetsav elősegíti az oldódást, viszont a reakciót ecetsavban végezve a gyűrűzárás után a toluolos és vizes fázisok nem választhatók szét.
- Sósav és ecetsav 1:1 elegyében a kiindulási anyag közepesen oldódik, a toluolos fázis elválasztható, viszont a vizes fázis még jelentős mennyiségű szennyezőt tartalmaz.
- A gyűrűzárást végül tömény sósavban végeztem, toluol jelenlétében. A reakció végén a savas fázist toluollal többször extraháltam. Ezzel a módszerrel a krotonaldehid polimerizációja kisebb mértékű lesz, valamint a polimerizációs melléktermékek jelentős része is eltávolítható.
- A krotonaldehid adagolása nem volt hatással a reakció termelésére.

A debrómozás ecetsav távollétében is végbemegy, ezért használatát elhagytam. Így nagy mértékben csökkent a reakció végén a semlegesítéshez felhasznált lúg mennyisége. A HBr-os dehalogénezés után, a még enyhén savas (pH~3) oldatot diklórmetánnal extrahálva, a további szennyezők jelentős része eltávolítható, míg a termék teljes mennyisége a savas fázisban marad protonált formában. Semlegesítés után a terméknek sajnos csak kis hányada válik ki, ezért extrahálás szükséges.

Összességében, ezzel a módszerrel a termelést csak kismértékben sikerült javítanom (25%→30%), viszont nagy előny, hogy a nagy mennyiségű ballasztól még az oszlopkromatográfiás tisztítás előtt meg lehet szabadulni. Így a termék kinyerése, tisztítása gyorsabbá vált.

#### III.2.4. Optimalizálás az 5-piperidinil-kinaldin (**9b**) előállítására

A piperazingyűrű és a kinaldinváz összekapcsolását 5-hidroxikinaldinból (**139a**) kiindulva kinaldin-5-triflátion (**7**) keresztül terveztem egy Pd-katalizált kapcsolási reakciót alkalmazva. Aril-halogenidek és aril-triflátok aminálása Pd-katalizált reakcióban Buchwald és Hartwig nevéhez fűződik<sup>41-45</sup>. A reakcióhoz Pd-katalizátor (acetát, klorid, dibenzilidénacetone), foszfin-ligandum, és bázis szükséges. Palládiumvegyületként a legelterjedtebben acetátot, kloridot, vagy dibenzilidénacetone komplexet alkalmaznak. Ezek közül számomra a PdCl<sub>2</sub> és Pd(OAc)<sub>2</sub> volt elérhető. Az irodalom által ajánlott foszfinligandumok köre ennél jóval szélesebb.



Modellvegyületként a piperidinil-kinaldint (**9b**) választottam a piperazinil-kinaldin (**9a**) helyett, mivel a piperazin mindkét NH-csoportján reagálhat. Ezenkívül, korábbi tapasztalataim alapján feltételeztem, hogy **9b** termék megjelenése a reakcióelegyben VRK-val és GC-vel is egyszerűbben követhető lesz a rövidebb retenciós idő miatt.

Az 5-piperidinil-kinaldin (**9b**) előállítását több kísérletsorban optimáltam. Katalizátorként Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot választottam, mivel a rendelkezésemre álló foszfinligandumok az irodalom szerint Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizátort igényelnek. A reakciókat 8% Pd-katalizátor, 12% ligandum és 1,5 ekvivalens Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében végeztem, vízmentes körülményeket és inert atmoszférát alkalmazva<sup>54</sup>. A termeléseket 5 óra elteltével GC-vel állapítottam meg. A legelőnyösebb kombinációkat a táblázatokban vastag betűvel kiemeltem.

A 7. Táblázatban látható, hogy a foszfinligandum minősége milyen hatással volt a termék keletkezésére. A három *bisz*-arilfoszfin – dppf, dppp, DPEphos – nem volt megfelelő. Kiemelkedően jó eredményt kaptam a binap alkalmazásával, ami azt mutatja, hogy a binaftil-szerkezetű foszfinok hatékonyabbak az aril- és *bisz*-arilfoszfinoknál.

7. Táblázat

Katalizátor 8%	Ligand 12%	Bázis 1,5 ekv.	Oldószer 2 ml	Reakciókörülm.		GC term.
Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppf	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	0
Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppp	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	0
PdCl <sub>2</sub> *DPEphos <sup>1</sup>		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	2,2
Pd(OAc) <sub>2</sub>	S-Phos <sup>2</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	14,3
<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	<b>binap</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>toluol</b>	<b>reflux</b>	<b>5h</b>	<b>99</b>

<sup>1</sup> 8% katalizátor-komplexet alkalmaztam

<sup>2</sup> 16% foszfinligandot használtam

A ligandum kiválasztása után megvizsgáltam a bázis hatását a reakció kimenetelére (8. Táblázat).  $K_3PO_4$  alkalmazása esetén a kiindulási anyagot reagálatlanul kaptam vissza. NaOtBu jelenlétében a triflát jelentős mennyisége hidrolizál és nagymennyiségű 5-hidroxicinaldin keletkezik. (Hasonló mellékreakciók az irodalomban is ismertek<sup>42,43</sup>).  $Cs_2CO_3$  jelenléte a reakcióelegyben enyhébb körülményeket biztosít, így hidrolízist nem figyeltem meg.

8. Táblázat

Katalizátor 8%	Ligand 12%	Bázis 1,5 ekv.	Oldószer 2 ml	Reakciókörülm.		GC term.
				reflux	5h	
$Pd(OAc)_2$	binap	$K_3PO_4$	toluol	reflux	5h	2,7
$Pd(OAc)_2$	binap	NaOtBu	toluol	reflux	5h	38
<b><math>Pd(OAc)_2</math></b>	<b>binap</b>	<b><math>Cs_2CO_3</math></b>	<b>toluol</b>	<b>reflux</b>	<b>5h</b>	<b>99</b>

Az alkalmazott oldószer is befolyásolja a termék keletkezésének mértékét (9. Táblázat). A megfelelő oldószer kedvez a Pd-komplex kialakulásának, és a kiindulási komponenseket is oldja, mellékreakciókat pedig nem segít elő. Vizsgálataim szerint *t*BuOH-ban a kiindulási triflát teljes mennyisége hidrolizál még  $Cs_2CO_3$  bázis jelenlétében is. A toluol-*t*BuOH elegy valamint a dioxán gyenge termelést mutatott. A legjobb eredményt toluol oldószerben kaptam.

9. Táblázat

Katalizátor 8%	Ligand 12%	Bázis 1,5 ekv.	Oldószer 2 ml	Reakciókörülm.		GC term.
				reflux	5h	
$Pd(OAc)_2$	binap	$Cs_2CO_3$	<i>t</i> BuOH	reflux	5h	1
$Pd(OAc)_2$	binap	$Cs_2CO_3$	Toluol- <i>t</i> BuOH 3:1	reflux	5h	20
$Pd(OAc)_2$	binap	$Cs_2CO_3$	dioxán	reflux	5h	31
<b><math>Pd(OAc)_2</math></b>	<b>binap</b>	<b><math>Cs_2CO_3</math></b>	<b>toluol</b>	<b>reflux</b>	<b>5h</b>	<b>99</b>

Kíváncsi voltam, hogyan befolyásolja a katalizátor és a ligand mennyisége a reakciót (10. Táblázat). Ezért az eredetileg alkalmazott katalizátor-mennyiséget felére csökkentettem, mivel 8% Pd-vegyületet és 12% foszfinligandot soknak találtam. A katalizátor mennyiségének ilyen arányú csökkentése nem okozott jelentős romlást a termelésben. Ha viszont a Pd-acetátot és a ligandumot 1:1 arányban alkalmaztam, a

termelés 99%-ról 61%-ra esett vissza. Ez az eredmény érdekes abból a szempontból, hogy a binap egy bisz-foszfin, így elméletileg elegendő lenne 1:1 arányban alkalmazni a Pd-katalizátorral.

#### 10. Táblázat

Katalizátor	Ligand	Bázis 1,5 ekv.	Oldószer 2 ml	Reakciókörülm.		GC term.
Pd(OAc) <sub>2</sub> 8%	binap 12%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	99
<b>Pd(OAc)<sub>2</sub> n=4%</b>	<b>binap n=6%</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>toluol</b>	<b>reflux</b>	<b>5h</b>	<b>94</b>
Pd(OAc) <sub>2</sub> n=4%	binap n=4%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	61

A további kísérletekben 4% Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot és 6% binap-ot használtam, mivel a termelés így is megfelelőnek bizonyult.

A konverziót néhány további módon próbáltam javítani (11. Táblázat):

- toluol helyett xilolt alkalmazva magasabb reakcióhőmérséklet érhető el, így gyorsabb reakciót, jobb termelést vártam. Azonban a reakcióelegyben több, kisebb mennyiségű melléktermék is megjelent, így rosszabb eredményt kaptam, mint toluol esetében.
- Toluol-dioxán elegyben kiváló termelést kaptam, mivel dioxánban a piperidin jobban oldódik, mint toluolban. Az előző táblázatban már bemutattam, hogy tiszta dioxánt használva csak gyenge termelés érhető el, a toluol-dioxán 4:1 elegy azonban ideálisnak tűnik mind a reakció elősegítése, mind a komponensek oldódása szempontjából. Ez az oldószerkeverék jól alkalmazható abban az esetben, ha valamelyik komponens toluolban csak gyengén oldódik.
- Celit hozzáadásával szintén lehetséges a termelés javítása, mivel a katalizátor nem tapad össze, hanem a celit felületén eloszlik.

#### 11. Táblázat

Katalizátor 4%	Ligand 6%	Bázis 1,5 ekv.	Oldószer 2 ml	Reakciókörülm.		GC term.
Pd(OAc) <sub>2</sub>	binap	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	reflux	5h	94
Pd(OAc) <sub>2</sub>	binap	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	xilol	reflux	5h	72
Pd(OAc) <sub>2</sub>	binap	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol- dioxán 4:1	reflux	5h	99
<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	<b>binap</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>toluol</b>	<b>reflux, celit</b>	<b>5h</b>	<b>99</b>

A következő táblázatban az látható, hogyan halad előre a reakció az időben: már 3 óra elteltével kiváló termelés érhető el, 5 óra alatt pedig a reakció teljesen lejártszódot.

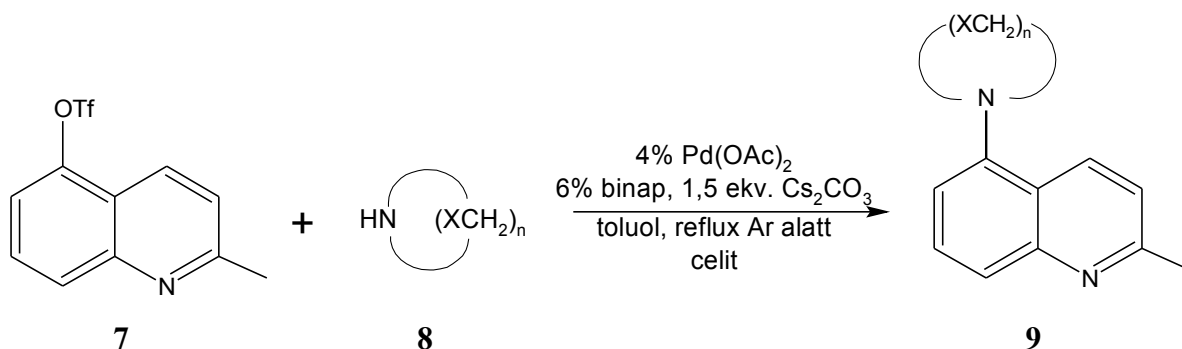
12. Táblázat

Pd(OAc) <sub>2</sub> n=4%	binap n=6%	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> n=1,5 ekv.	toluol 2ml	reflux celit	1h 34	2h 68	3h 94	4h 98	5h 99
------------------------------	---------------	---	---------------	-----------------	----------	----------	----------	----------	----------

A kinaldin-5-triflát (7) és a piperidin (8b) kapcsolására sikerült megtalálni a megfelelő reakciókörülményeket: 4% Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizátor, 6% binap, 1,5 ekv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében a kiindulási anyagokat toluolban, argon atmoszféra alatt 5 órán keresztül forralva a kinaldin-5-triflát (7) 99%-ban a várt terméké (9b) alakul át.

### III.2.5. 5-(Cikloalkilamino)kinaldinok előállítása (9) Buchwald-reakcióval

A sikeres optimalizálás után a kinaldin-5-triflátot különböző ciklusos aminokkal reagáltattam (13. Táblázat). A reakciókhoz az optimalizálás során kiválasztott reakciókörülményeket alkalmaztam, a reakciókat VRK-val követtem, így szükség esetén a reakcióidőt meghosszabbítottam.

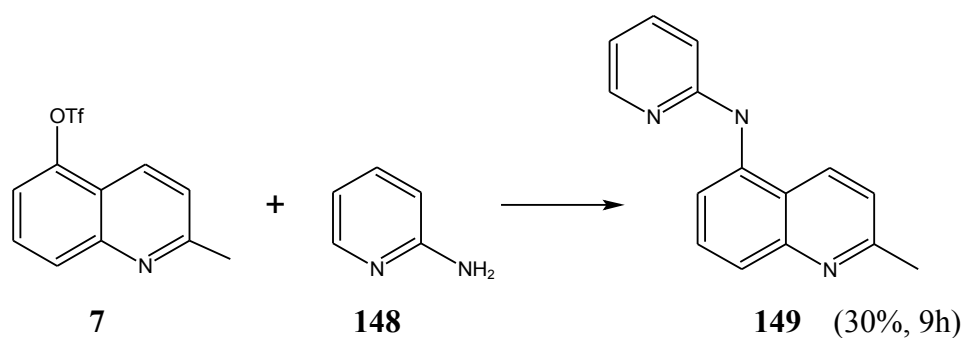


Morfolinnal és pirrolidinnel a piperidinhez hasonló, kiváló termelést értem el. A 3,5-dimetilmorfolin esetén valószínűleg szterikus hatások miatt gyengébb termelést kaptam, míg a 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (8e) egyáltalán nem reagált.

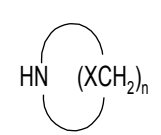
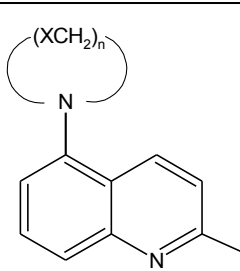
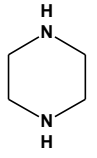
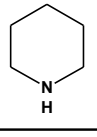
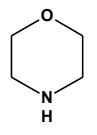
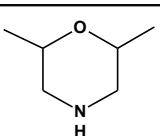
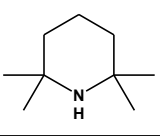
A piperazinnal való reakció esetében kis mennyiségű (~20%) diszubsztituált piperazint is izoláltam.


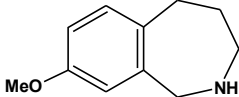
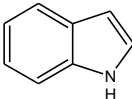
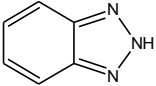
A 7-metoxibenzazepin (8g) – valószínűleg a molekula nagy mérete miatt – csak gyenge termeléssel alakult át terméké.

A szubsztitúció optimalizált paramétereit nemcsak alifás, hanem aromás aminok – pl. 2-aminopiridin (**148**) – esetén is alkalmazhatóak.



13. Táblázat

	 <b>8</b>	 <b>9</b>	
		GC term. (%)	reakcióidő (h)
<b>a</b>		53	5
<b>b</b>		99	5
<b>c</b>		99	3
<b>d</b>		63	5
<b>e</b>		0	5

<b>f</b>		99	8
<b>g</b>		18	7
<b>i</b>		0	5
<b>j</b>		0	5

A módszer hátrányát az mutatja, hogy indollal és benzotriazollal nem kaptam terméket, habár hasonló aminálásra van az irodalomban példa<sup>61</sup>. Ennek magyarázata valószínűleg az, hogy az indol és benzotriazol NH-csoportja enyhén savas és aromás jellegű, így a kapcsolásuk más reakciókörülményeket igényel.

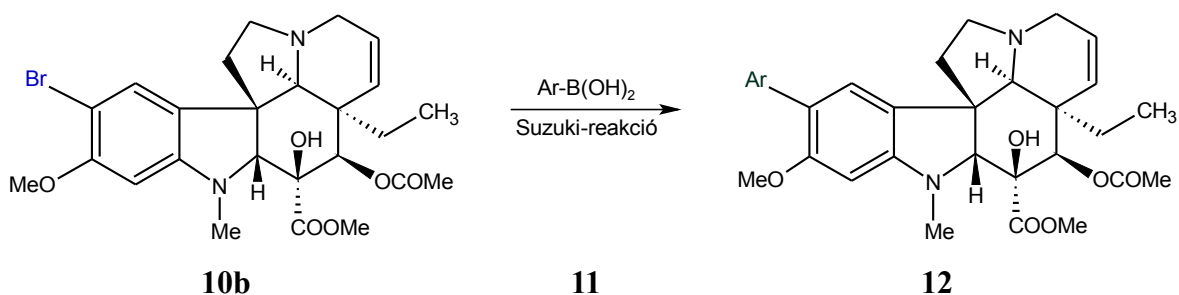
Fontosnak tartom megemlíteni, hogy az aminok minősége jelentősen befolyásolja a termelést: a reakciókhoz frissen készített, vagy frissen desztillált, szárított aminok szükségesek, máskülönben a táblázatban látható értékeknél sokkal rosszabb eredmények adódnak.



### III.3. Vindolinszármazékok

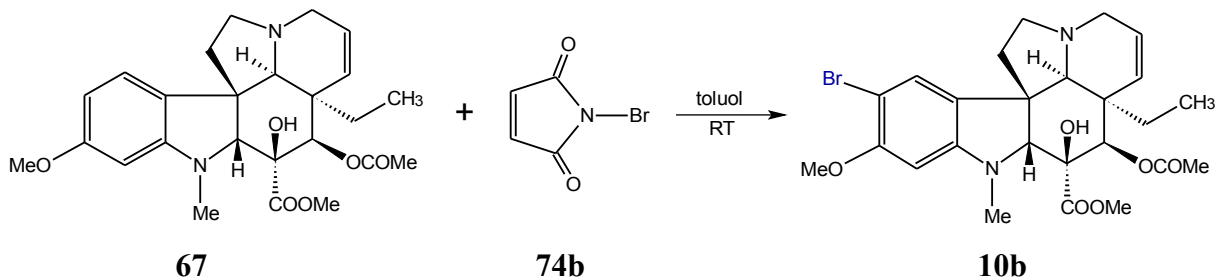
#### III.3.1. Célkitűzések

Az irodalmi részben már említettem, hogy a vindolin molekula 15-ös pozíciójának reaktivitását még csak kevesen vizsgálták. Szintetikus munkám célja volt aromás csoportok beépítése a vindolin 15-ös helyzetébe. Ezt 15-brómvindolinból kiindulva aromás boronsavak segítségével Suzuki-reakcióval kívántam elérni.

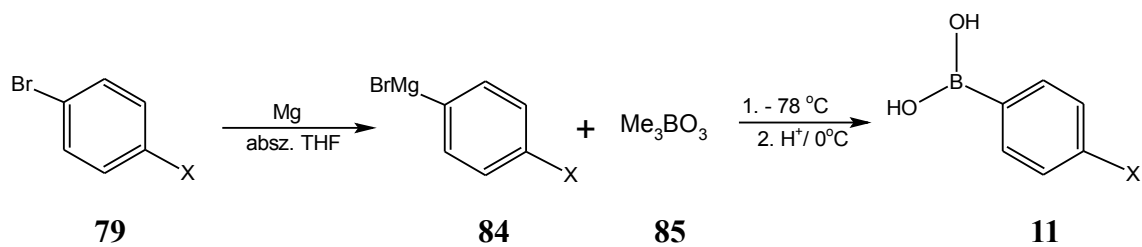


#### III.3.2. Kiindulási anyagok előállítása

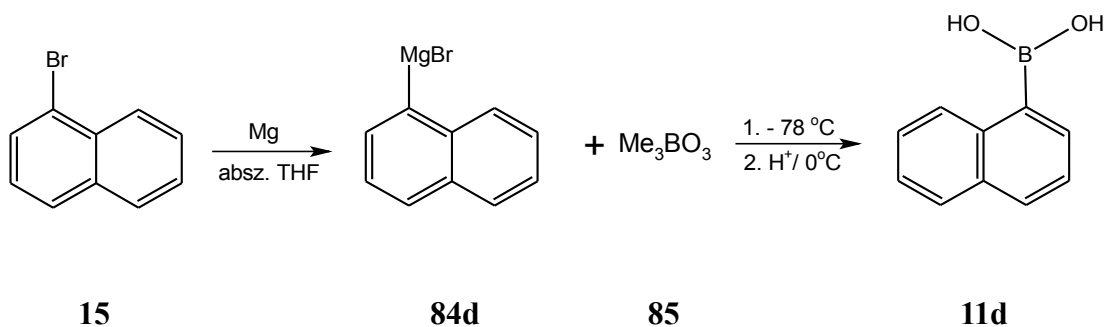
A 15-brómvindolint a korábban a Tanszéken kidolgozott, az irodalmi részben már említett módon állítottam elő:



Az alábbi boronsavak kialakítását frissen készített Grignard-reagensből (**84**) trimetil-borát (**85**) segítségével végeztem<sup>62</sup>. A többi általam használt boronsavat megvásároltuk.

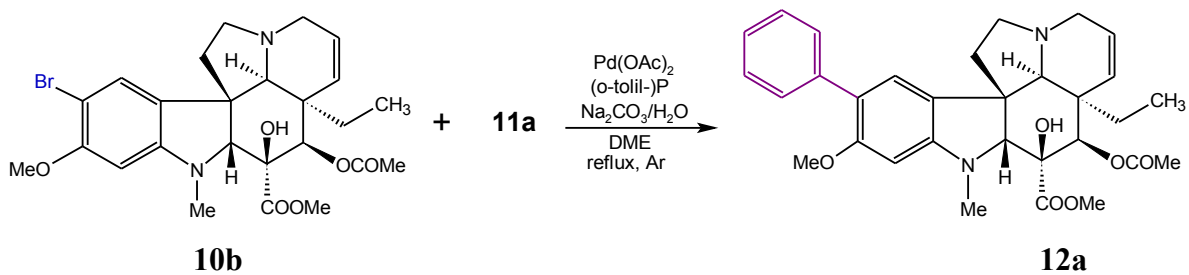


84, 11	X
a	H
b	Me
c	MeO



### III.3.3. Előkísérletek 15-brómvindolinnal

Az első kísérleteimet 15-brómvindolinból (**10b**) kiindulva fenilboronsavval (**11a**) valósítottam meg:



A szubsztitúcióhoz Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizátort, tri-(*o*-tolil)foszfin ligandumot használtam. Bázisként Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vizes oldatát alkalmaztam. A reakcióelegyet argon-atmoszféra alatt forraltam. A szubsztitúció hosszú (100 h) forralás során is csak gyenge konverzióval (30 %) ment végbe. A reakció lefutását normál valamint fordított fázisú VRK-lapon is vizsgáltam. Normál fázison sajnos nem sikerült megfelelő futtatóelegyet találnom a termék és a kiindulási anyag kromatográfiás szétválasztására. Ennek oka az azonos, 500 g/mol feletti molekulatömeg lehet.

### III.3.4. Optimalizálás 15-brómvindolinnal

A reakcióidő lecsökkentése és a konverzió javítása céljából optimalizálási kísérletet végeztem. A reakció 4 paraméterét (katalizátor, ligandum, bázis, oldószer) összesen 13, nagyrészt az irodalomban<sup>29</sup> fellelhető kombinációban változtattam. A reakciók lefutását 10, 20, 30 és 40 óra elteltével fordított fázisú VRK-val és HPLC-vel vizsgáltam. A HPLC-mérések eredményei a 14. Táblázatban láthatók.

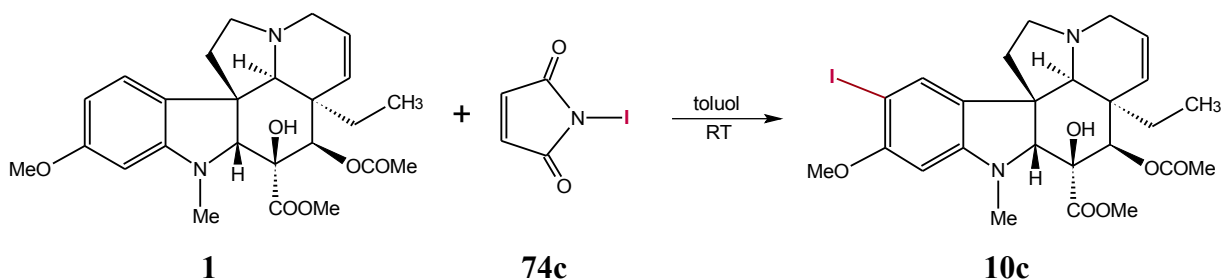
14. Táblázat

Nr.	Katalizátor (5 mol%)	Ligandum (mol%)		Bázis (2 ekv.)	Oldószer	Konverzió (%, HPLC) 40 h
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ph <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	nyomokban
2	<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	<b>(<i>o</i>-tolil)<sub>3</sub>P</b>	<b>10</b>	<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O</b>	<b>DME</b>	<b>15,4</b>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppp	5	CsCl	DME	-
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME	-
5	Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	-	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	nyomokban
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppp	5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	nyomokban
7	PdCl <sub>2</sub>	dppf	5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	-
8	PdCl <sub>2</sub>	-	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	piridin	-
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	aceton	-
10	PdCl <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	aceton	-
11	<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	<b>(<i>o</i>-tolil)<sub>3</sub>P</b>	<b>10</b>	<b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O</b>	<b>DME</b>	<b>24,6</b>
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub> P	10	KOAc	DME	nyomokban
13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	-

A legjobb - de még így is igen szerény – eredményt a 2 és 11 reakció mutatta. Ebben a kísérletsorban jelentős javulást tehát nem sikerült elérnem. Ezért a további kísérleteket 15-brómvindolin helyett 15-jódvindolinnal végeztem.

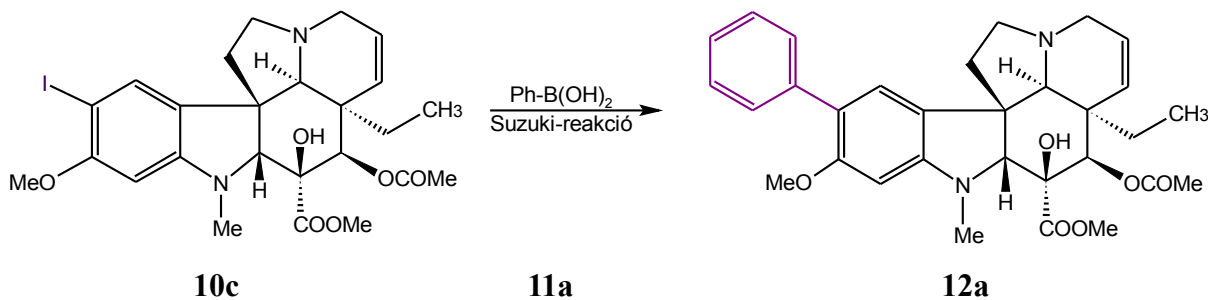
### III.3.5. Optimalizálás 15-jódvindolinnal

A tervezett kísérletekhez először a 15-brómvindolin előállításához hasonló módon elkészítettem a 15-jódvindolint:



A szubsztituens-cserétől a reaktivitás növekedését vártam a  $\text{Cl} < \text{OTf} < \text{Br} < \text{I}$  sorrend szerint. Bár a jódvegyületek nagyobb reaktivitása a brómvegyületekhez képest jól ismert, csak kevés példa található az irodalomban jódvegyületek Suzuki-reakcióban való módosítására.

Az előző kísérletsor legjobb kombinációit (2 és 11) alkalmaztam a 15-jódvindolinra:



15. Táblázat

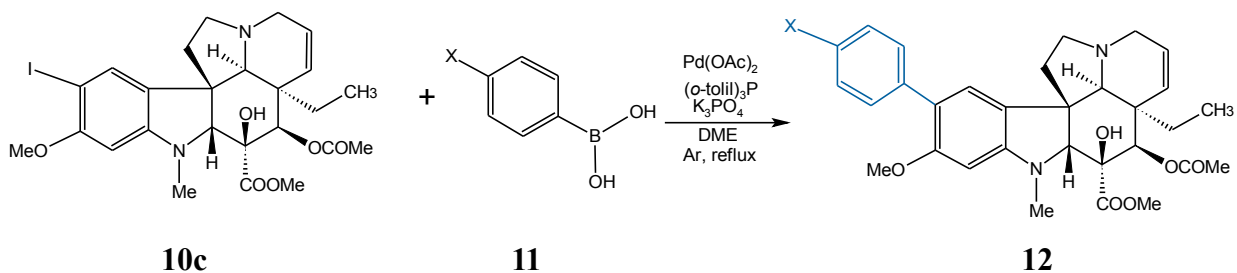
Nr.	Katalizátor (5 mol%)	Ligandum (mol %)		Bázis (2 ekv.)	Oldószer	Konverzió (%) (HPLC alapján)			
						10 h	20 h	30 h	40 h
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	aceton	38,1	40,2	43,1	45,7
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppp	5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	10,4	14,8	23,5	27,7
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub> P	10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	23,0	23,5	27,3	30,4
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub> P	10	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O	DME	92,1	95,7	94,0	92,7

A 15. Táblázatban található konverzióértékek alapján látható, hogy a bróm → jódszubsztituenscseré jelentős reaktivitásnövekedést okozott. Az első két kísérlet reakcióparamétereit az irodalom ajánlotta I-szubsztituens cseréjére. A 3 és 4 kísérlet a 10-brómvindolin esetén legjobbnak bizonyuló (15,4% ill. 24,6%) két kísérlet körülményeit tartalmazza.

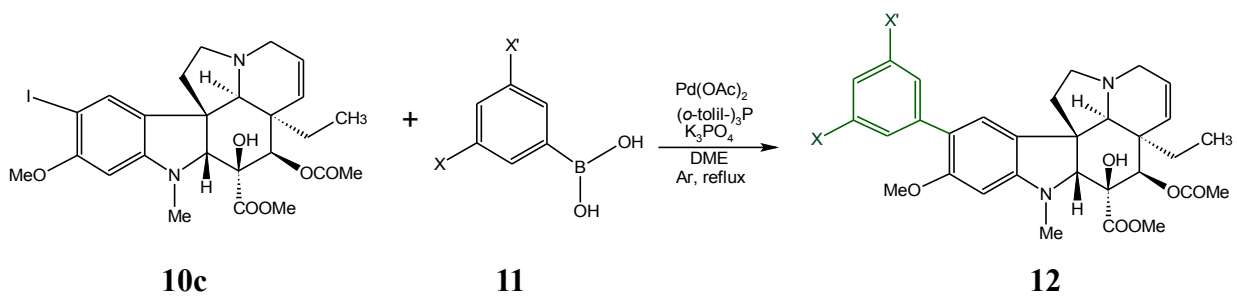
Még abban az esetben is elfogadható konverzióértéket kaptam, amikor nem használtam a Pd-katalizátor mellé foszfinligandumot (Nr. 1). A négy kísérlet közül kiemelkedő eredményt mutatott a negyedik, amelyben bázisként K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vizes oldatát alkalmaztam. A harmadik és negyedik kísérletet összehasonlítva, jól látható, hogy a katalizátoron és a ligandumon kívül az alkalmazott bázis is erősen befolyásolja a reakció kimenetelét. Ezenkívül látható, hogy 20 óra elteltével a konverzióértékek már nem nőttek, a katalizátor valószínűleg inaktiválódott. Nincs értelme tehát 20 óránál hosszabb reakcióidőt alkalmazni.

### III.3.6. Szubsztituált fenilvindolinok előállítása

A szubsztituált fenilvindolinok előállításához a legjobb konverziót mutató reakciókörülményeket alkalmaztam: katalizátorként Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot, ligandumként (*o*-tolil)<sub>3</sub>P-t használtam, bázisként pedig K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vizes oldatát. Így az eddigi hosszadalmas forralás helyett csak 20 órát forraltam a reakcióelegyet a megfelelő konverzió eléréséhez.

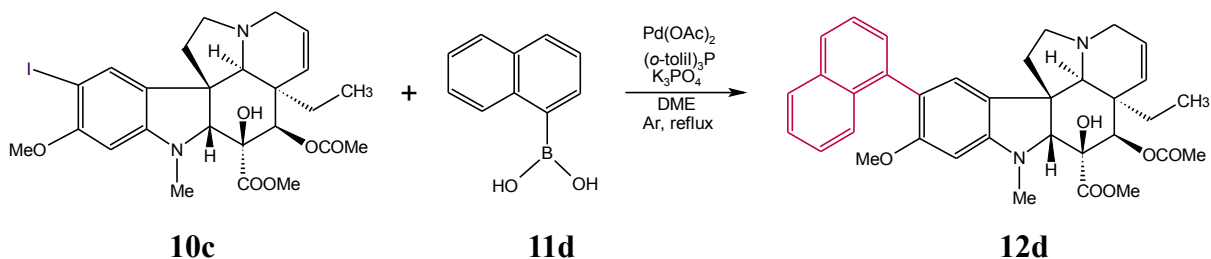


<b>11, 12</b>	X
<b>a</b>	H
<b>b</b>	Me
<b>c</b>	MeO
<b>e</b>	OPh



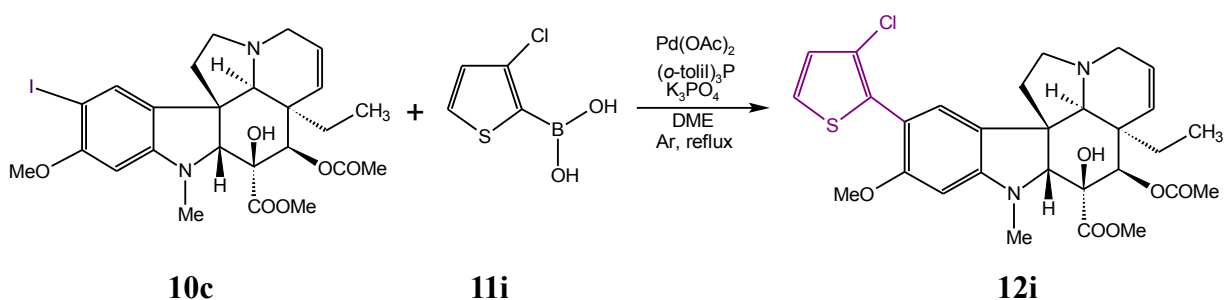
<b>11, 12</b>	X	X'
<b>f</b>	NO <sub>2</sub>	H
<b>g</b>	F	F
<b>h</b>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>

Nem csak benzol, hanem más aromás gyűrűrendszerekkel is megvalósítható Suzuki-kapcsolás. A legegyszerűbb ezek közül a naftalin gyűrűrendszere, melyet szintén sikerült a vindolin 15-ös pozíciójához kapcsolnunk:

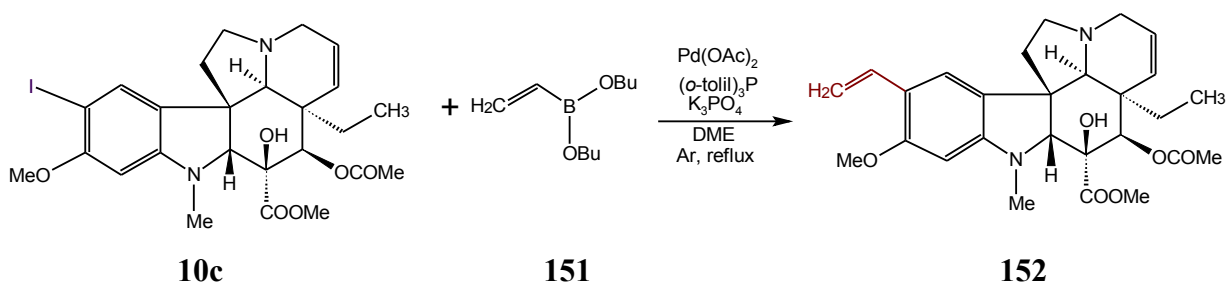


Ebben az esetben a termék izolálása után az NMR-spektrumból kiderült, hogy a naftilgyűrű nagy mérete miatt az újonnan kialakult C-C kötés mentén a naftilcsoport rotációja gátolt (atropizoméria lép fel), így a terméket két diasztereomer elegyeként kaptuk meg.

A heteroatomot tartalmazó, csökkent aromacitású 5-klór-2-tiofenilboronsav kapcsolása is megvalósítható. A terméket sajnos nem sikerült tisztán izolálnom.



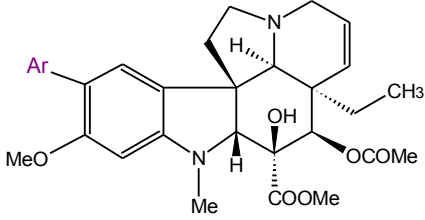
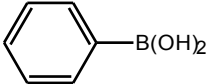
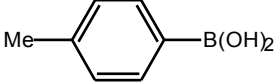
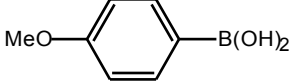
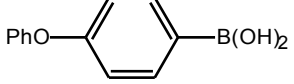
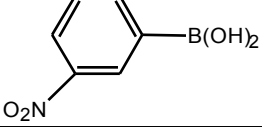
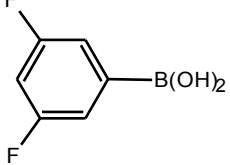
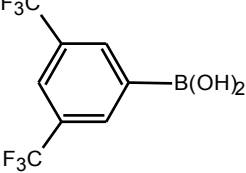
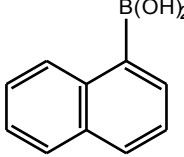
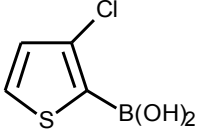
Az irodalomban számos példa található nyílt láncú alifás, vagy vinil helyzetben kettőskötést tartalmazó bórvegyületek Suzuki-kapcsolására<sup>63</sup>. Ezen vegyületek általában a fenilboronsavaktól eltérő módszert igényelnek. Mi az optimalizálás során kifejlesztett módszerünket alkalmaztuk a vinilboronsav-dibutilészter kapcsolásához is:



A reakció ebben az esetben is jó konverzióval szolgáltatta a várt terméket.

A 16. táblázatban látható termelések sajnos lényegesen elmaradnak az 15. táblázatban látható konverzióértékektől. Ennek oka lehet, hogy a vindolinmolekula nagy mérete és a számos szubsztituens miatt nagymértékben kötődik a szilikagélhez. Az optimalizásának ennek ellenére sikeresnek nevezhető, mivel a korábbi reakciókörülmények mellett a termékeket egyáltalán nem lehetett tiszta formában kikapcsolni.

16. Táblázat

	fenilboronsav <b>11</b>	 <b>12</b> Termelés (%)
<b>a</b>		40
<b>b</b>		32
<b>c</b>		nem izolált
<b>d</b>		26
<b>e</b>		69
<b>f</b>		54
<b>g</b>		63
<b>h</b>		35
<b>i</b>		nem izolált

### III.4. Farmakológiai vizsgálatok



Az *N*-(cikloalkil)aminokinaldinok (**9a-g**) egyes származékai a spanyol ESTEVE cég megbízásából készültek. A vegyületeket – melyek pontos szerkezetét a doktori dolgozatomban nem ismertethetem – 5-HT<sub>6</sub> és 5-HT<sub>7</sub> receptor-kötődésre vizsgálják.

Az ariltriptamin-származékok (**116, 119, 124**) előállítása szintén szerotonerg aktivitás vizsgálata céljából történt.

A vindolinszármazékok (**10c, 12a-h**) sejtnövekedés-gátló hatását A431 humán epidermális karcinóma sejteken vizsgálták az ELTE akadémiai kutatócsoportjában a MediChem Kutatás-Fejlesztési Program keretein belül.

A pontos farmakológiai eredményekről – a szerződések feltételei szerint – sajnos nem számolhatok be.

## IV. KÍSÉRLETI RÉSZ

A dolgozatom alapját képező három közlemény a függelékben megtalálható, ezért az ezekben szereplő vegyületek előállítását és fizikai tulajdonságaikat a dolgozatomban nem részletezem, csak a vonatkozó közlemény adatait és a vegyület cikkben szereplő számát adom meg.

Az olvadáspontokat Büchi típusú olvadáspont-meghatározó készüléken végeztem és a kapott értékeket nem korrigáltam. Az IR spektrumok Zeiss Spekord M80 spektrométeren készültek. A tömegspektrumok VG-TRIO-1000 GC/MS készüléken készültek. Az IR és tömegspektrumok adataiból csak néhány értéket tüntettem fel.

Az  $^1\text{H-NMR}$  és  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumok Bruker DRX-500 spektrométeren TMS belső standard alkalmazásával készültek. A spektrumok leírásánál a következő rövidítéseket használom: szingulett (s), dublett (d), triplett (t), quartett (q), multipllett (m). Az NMR-spektrumok kémiai eltolódásait ( $\delta$ ) ppm-ben adom meg.

A VRK vizsgálatokat Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> lapokon, valamint RP-18F<sub>254S</sub> típusú alumínium lapokon végeztem. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat Merck Kieselgel 60 adszorbensen végeztem. A kromatográfiás eluensek összetétele térfogatarányosan értendő.

### **2-(3-Klórpropil)-malonsav dietilészter előállítása (113).**

Egy három nyakú lombikban 12g Na-t (0,3 mol) feloldottam 250ml absz. EtOH-ban, majd az oldatot 10 °C alá hűtöttem. Csepegtetőtölcsérrrel beadagoltam a malonésztert (**112**, 158,2 g, 0,99 mol) és az 1-bróm-3-klórpropánt (72,4 g, 0,46 mol). Fehér színű csapadék formájában kivált a NaOEt és NaBr. Az elegyet egy éjszakán át kevertetem szobahőmérsékleten.

Másnap az elegyet bepároltam, a lombik tartalmát 200 ml víz és 6 ml *cc.*HCl elegyével extraháltam. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, leszűrtem és bepároltam. A terméket vákuumdesztillációval tisztítottam. 64,98 g (41,16 %) színtelen folyadék. Fp: 80-100 °C / 0,15 Hgmm

### **Általános eljárás [3-(2-aminoetil)]-1*H*-indol-2-karbonsav etilészterek előállítására (110, 125a).**

Egy 2 literes 3 nyakú lombikban feloldottam 58 g 2-(3-klórpropil)-malonsav dietilésztert (**113**) (0,245 mol) 240 ml absz. EtOH-ban. Hozzáadtam a KOH-oldatot, amelyet 14,7g KOH-ból (1,263 mol) és 200 ml absz. EtOH-ból készítettem. Az oldatot két órán át kevertetem szobahőmérsékleten, majd -10 °C-ra lehűtöttem.

17,5 g NaNO<sub>2</sub>-et (0,245 mol) feloldottam 50 ml vízben. Egy 1 literes lombikban 100 ml *cc.* HCl és 100 ml víz elegyét hozzáadtam a megfelelő anilinhez (0,245 mol), majd 5 °C alá hűtöttem és hozzácsepegtettem a NaNO<sub>2</sub> oldatot. Ezután a lombik tartalmát telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal semlegesítettem, sós jéggel -7 °C alá lehűtöttem. Majd kis adagokban – hogy a diazónium vegyület ne melegedjen fel – becsepegtettem a 2 literes lombikba.

Az adagolás befejezte után telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal a pH-t 8-ra állítottam. Az elegyet 0 °C-on egy órán keresztül kevertetem, majd a pH-t 6-ra állítottam ecetsavval, és szobahőmérsékleten 1 éjszakán át kevertetem.

Másnap az elegyről az EtOH-t lepároltam és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltam. A szerves fázist 2N NaOH oldattal, majd tel. NaCl oldattal mostam, bepároltam. 200 ml *n*-BuOH-ban feloldottam a sűrű, barna, olajos anyagot és argon alatt 16 órán keresztül refluxáltattam. A lehűlés után kivált terméket leszűrtem, hideg EtOH és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> elegyével mostam, IR lámpa alatt szárítottam.

### **3-(2-Aminoetil)-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (125a).**

3,5 g (15%) világosbarna kristályok. Op: 242 °C (irod.: 243 °C) R<sub>f</sub>=0,1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -MeOH 9:1)

### **3-(2-Aminoetil)-5-bróm-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (110)**

12 g (28,5 %) világosbarna kristályok. Op: 258 °C (irod.: 258-260 °C) R<sub>f</sub>= 0,1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -MeOH 9:1)

### **Általános eljárás arilboronsavak (11a-c, 11h) előállítására.**

Egy 500 ml-es 2 nyakú lombikban feloldottam 3,2 g Mg forgácsot (0,13 mol) 100 ml absz. THF-ban. Hozzáadtam néhány csepp 1,2-dibrómetánt, hogy a Mg könnyebben feloldódjon. Csepegtetőlécserrel lassan beadagoltam 0,127 mol brómvegyületet, miközben a reakcióelegy erősen melegedett.

Egy 1 literes lombikban 13,3 g Me<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-ot (15 ml, 0.127 mmol) feloldottam 200 ml absz. THF-ban. Az oldatot szárazjég-aceton elegyével -78 °C-ra lehűtöttem. Hozzáadagoltam az első lombik tartalmát és -78 °C-on tartottam további 1 órán keresztül.

A reakció végén az elegyet 0 °C-on 60 ml 10 %-os H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-oldattal hidrolizáltam. A szerves fázist elválasztottam, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. A terméket 70 ml vízből átkritályosítottam, leszűrtem, IR lámpa alatt szárítottam.

Fenilboronsav (**12a**): 1.9 g fehér, kristályos anyag, (9,5 %). Op: 215°C (irod.: 219°C)

4-Metil-fenilboronsav (**12b**): 5,2 g fehér kristályok, (30 %) Op: 255°C (irod.: 256-263°C)

4-Metoxi-fenilboronsav (**12c**): 3,85 g fehér kristályok, (20 %) Op: 102°C (irod.: 204-206°C)

1-Naftilboronsav (**12h**): 4,14 g rózsaszín kristályok (19 %) Op: 95°C (irod.: 96-97°C)

#### **Általános eljárás 3-(2-Aminoetil)-5-bróm-1H-indol-2-karbonsav etilészter (110) Suzuki-kapcsolására (116a-e).**

M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

#### **6-Fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-karbolin-1-on (116a).**

**3a** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

#### **6-(4-Metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-karbolin-1-on (116b).**

**3b** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

#### **6-(4-Fenoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-karbolin-1-on (116c).**

**3c** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

#### **6-[3,5-bisz(Trifluorometil)fenil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-karbolin-1-on (116d).**

**3d** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**6-(3,5-Difluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -karbolin-1-on (116e).**

**3e** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**Általános eljárás 3-{2-[(klóracetil)amino]etil}-1H-indolok előállítására (118, 127a, b).**

3,2 mmol triptamin-származékot (**110**, **125a**, **70**) 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és 0,94 ml (6,7 mmol, 2,1 ekv.) Et<sub>3</sub>N elegyében oldottam. Az oldathoz becsepegtettem 0,3 ml (3,8 mmol, 1,2 ekv.) klóracetil-kloridot 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 24 órát, majd kétszer 0,1 N HCl-oldattal, egyszer vízzel extraháltam, tel. NaCl oldattal mostam. A szerves részeket összegyűjtöttem, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, leszűrtem és bepároltam. A szilárd maradékot hideg CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal mostam, amíg fehér kristályokat kaptam.

**5-Bróm-3-[2-(klóracetil)amino]etil-1H-indol-2-karbonsav etilészter (118)**

**4** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**2-Klór-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamid (127a)** 0,61 g (81%) fehér kristály R<sub>f</sub> = 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - aceton 9:1)

**3-[2-(Klóracetil)amino]etil-1H-indol-2-karbonsav etilészter (127b)** 0,75 g (73%) fehér kristály R<sub>f</sub> = 0,81 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - aceton 9:1)

**Általános eljárás 3-[2-(klóracetil)amino]etil-1H-indol-2-karbonsav etilészter (118) Suzuki kapcsolására (119a-e)**

M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-{2-[(Klóracetil)amino]etil}-5-fenil-1H-indol-2-karbonsav etilészter (119a).**

**5a** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-{2-[(Klóracetil)amino]etil}-5-(4-metilfenil)-1H-indol-2- karbonsav etilészter (119b).**

**5b** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-{2-[(Klóracetil)amino]etil}-5-(4-fenoxifenil)-1H-indol-2-karbonsav etilészter (119c).**

**5c** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-{2-[(Klóracetil)amino]etil}-5-[3,5-bisz(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-karbonsav etilészter (119d).**

**5d** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-{2-[(Klóracetil)amino]etil}-5-(3,5-difluorofenil)-1H-indol-2-karbonsav etilészter (119e).**

**5e** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**5-Bróm-3-[2-acetilamino]etil-1H-indol-2-karbonsav etilészter előállítás (120).**

Egy 250 ml-es lombikban szuszpendáltam 1,95 g (6,26 mmol) 5-bróm-triptamin-2-karbonsav-etilésztert (**110**) 240 ml CHCl<sub>3</sub>-ban és hozzáadtam 1,8 ml Et<sub>3</sub>N-t ( 2,1 ekv., 12,52 mmol).

0,7 ml ecetsavanhidridet (1,2 ekv., 7,51 mmol) 10 ml CHCl<sub>3</sub>-ban feloldottam és lassan az elegyhez csepegtettem. Szobahőmérsékleten hagytam keveredni 1 éjszaka. A reakcióelegyet kétszer híg HCl-oldattal, egyszer vízzel extraháltam, majd tel. NaCl oldattal mostam. A szerves részeket összegyűjtöttem, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, leszűrtem és bepároltam. Utána 20 ml EtOH-ból átkristályosítottam. 1,4 g (71,8%) fehér kristály.

R<sub>f</sub> = 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -MeOH 9:1)

IR (KBr): 3368, 1696, 1656, 1444, 1256 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,36 (t, J = ~7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,14 (t, J = ~7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,24 (q, J = ~6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,34 (q, J = ~7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,36 (d, J<sub>AB</sub> = ~9 Hz,

<sup>1</sup>H, Ar), 7,38 (d, J<sub>AB</sub>≈9Hz, 1H, Ar), 7,86 (s, 1H, Ar), 7,90 (t, J≈5 Hz, 1H, NH) 11,77 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ =11,43 (CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>3</sub>), 24,76 (CH<sub>2</sub>), 39,74 (CH<sub>2</sub>), 60,56 (CH<sub>2</sub>), 112,01 (-C=), 114,49 (-CH=), 119,87 (-C=), 122,50 (-CH=), 124,57 (-C=), 127,28 (-CH=), 129,22 (-C=), 134,69 (-C=), 161,24 (-C(O)O-), 168,85 (-C(O)NH-).

### **Általános eljárás 5-bróm-3-[2-acetilamino]etil-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (120) kapcsolására fenilboronsavval (11a) (3. és 4. Táblázat)**

0,2 g (0,57 mmol) 5-bróm-3-[2-acetilamino]etil-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (120), 89 mg fenilboronsav (1,3 ekv., 0,73 mmol), katalizátor, ligandum és a bázis elegyét a megfelelő oldószerben refluxáltattam argon atmoszféra alatt. Abban az esetben, ahol a bázist vizes oldat formájában adtam hozzá, a reakcióelegyet először Ar-áramoltatás mellett felmelegítettem, majd utána adtam hozzá a bázis +1 ml víz forró oldatát. A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet leszűrtem, bepároltam, preparatív VRK-lapon tisztítottam. Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1.

### **3-[2-(Acetilamino)etil]-5-fenil-1*H*-indol-2-karbonsav etilészter (121)**

Sárga olaj. 85 mg (39%) R<sub>f</sub> = 0,64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1).

IR (KBr): 3384, 1696, 1648, 1544, 1252 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ =1,38 (t, J≈7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,34 (q, J≈7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,32 (t, J≈7Hz, 1H, Ar), 7,46 (t, J≈7,5 Hz, 2H, Ar), 7,50 (d, J≈8,5 Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, J≈8,5 Hz, 1H, Ar), 7,69 (d, J≈7,5 Hz, 2H, Ar), 7,96 (s, 1H, Ar), 7,97 (bs 1H, NH), 11,64 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ =11,49 (CH<sub>3</sub>), 22,86 (CH<sub>3</sub>), 24,99 (CH<sub>2</sub>), 39,7 (CH<sub>2</sub>), 60,39 (CH<sub>2</sub>), 112,90 (-CH=), 118,11 (-CH=), 120,92 (-C=), 124,04 (-C=), 124,30 (-CH=), 126,43 (-CH=), 126,57 (-CH=), 128,01 (-C=), 128,74 (-CH=), 131,91 (-C=), 135,75 (-C=), 141,17 (-C=), 161,50 (-C(O)O-), 168,82 (-C(O)NH-).

### **Általános eljárás 3-{2-[(2-hidroxibenzoil)amino]etil}-1*H*-indolok előállítására (122, 130).**

Egy 500 ml-es lombikban szuszpendáltam 8,03 mmol triptamin-származékot (110, 70) 120 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban és hozzáadtam 2,5 ml Et<sub>3</sub>N-t ( 2,1 ekv., 16,86 mmol). 1,51 g szalicilsav-kloridot (1,2 ekv., 9,63 mmol) kevés CHCl<sub>3</sub>-ban feloldottam, majd a reakcióelegyhez hozzácepegettem. A reakcióelegyet és 18 órán keresztül refluxáltattam. A reakció végén

az elegyet kevés híg HCl-oldattal extraháltam, vízzel, tel. NaCl oldattal mostam. A szerves részeket összegyűjtöttem, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem és bepároltam.

### **5-Bróm-3-{2-[(2-hidroxi-benzoil)amino]etil}-1H-indol-2-karbonsav etilészter (122).**

A nyersterméket oszlopkromatografiával tisztítottam. Eluens: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1)

2,30 g (66%) fehér szilárd anyag. Op: 230°C R<sub>f</sub>=0,83 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- aceton 95:5)

6 vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

### **2-{[2-(1H-Indol-3-il)etil]amino}phenol (130)**

A nyersterméket rövid szilikagél oszlopon tisztítottam. Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 1,28g (71%), fehér kristály. R<sub>f</sub>= 0,74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-aceton 95:5), op: 150°C (irod.: 153°C)

IR (KBr): 3416, 1592, 1552, 1456, 1224 cm<sup>-1</sup>

### **Általános eljárás trifluorometánszulfonátok előállítására (131a, b).**

4,5 mmol kiindulási anyagot (**122**, **130**) feloldottam 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban, hozzáadtam 0,76 ml (9,45 mmol, 2,1 ekv.) piridint, és becsepegtettem 0,83 ml (4,95 mmol, 1,1 ekv.) trifluorometánszulfonsav anhidridet. A reakcióelegyet szobafőfokon kevertettem 1 éjszaka, majd vízzel, tel. NaCl oldattal extraháltam. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyersterméket szilikagél oszlopon tisztítottam. Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### **2-([2-(1H-Indol-3-il)etil]amino)karbonil)fenol trifluorometánszulfonát (131a)**

251mg (20%) sárga olaj. R<sub>f</sub>: 0,60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-aceton 95:5)

IR: 3400, 1648, 1424, 1212, 1140 cm<sup>-1</sup>. MS: m/z (%): 413 (MH<sup>+</sup>, 100%), 430 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 85%)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ=3,07 (t, J=~6,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,77 (t, J=~6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,24 (bs, 1H, NH), 7,03 (s, 1H, Ar), 7,09 (t, J=~8 Hz, 1H, Ar), 7,17 (t, J=~7,5 Hz, 1H, Ar), 7,25 (d, J=~8,3 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, J=~7,5 Hz, 1H, Ar), 7,33 (t, J=~7 Hz, 1H, Ar), 7,45 (td, J=~8 Hz, J=~1,2 Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, J=~8 Hz, 1H, Ar), 7,59 (d, J=~8 Hz, 1H, Ar), 8,29 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ=24,83 (CH<sub>2</sub>), 40,30 (CH<sub>2</sub>), 111,03 (-CH=), 112,08 (-C=), 118,28 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=319,7 HZ, -CF<sub>3</sub>), 118,28 (-CH=), 129,09 (-CH=), 121,81 (2x -CH=), 122,02 (-CH=), 126,86 (-C=), 128,29 (-CH=), 129,47 (-C=), 129,99 (-CH=), 131,77 (-CH=), 136,11 (-C=), 145,79 (-C=), 163,92 (-CO(NH)-).



**5-Bróm-3-{2-[(2-hidroxi-benzoil)amino]etil}-1H-indol-2-karbonsav etilészter trifluorometánszulfonát (131b)**

230 mg (18%), sárga olaj.  $R_f=0,63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -aceton 95:5)

IR (KBr): 3312, 1692, 1648, 1424, 1252, 1208  $\text{cm}^{-1}$  MS:  $m/z$ : 565 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 563 ( $\text{MH}^+$ , 95%)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=1,37$  (t,  $J\sim 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,27 (t,  $J\sim 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,47 (t,  $J\sim 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,36 (q,  $J\sim 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,37 (dd,  $J\sim 8,8$  Hz,  $J\sim 1,6$  Hz, 1H, Ar), 7,39 (d,  $J\sim 8,7$  Hz, 1H, Ar), 7,47 (d,  $J\sim 8,4$  Hz, 1H, Ar), 7,49 (d,  $J\sim 2,3$  Hz, 1H, Ar), 7,51 (d,  $J\sim 7,5$  Hz, 1H, Ar), 7,64 (m,  $\sim$ t,  $J\sim 7,5$  Hz,  $J\sim 2,2$  Hz, 1H, Ar), 7,92 (bs, 1H, Ar), 8,73 (t,  $J\sim 5,7$  Hz, 1H, NH), 11,81 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=14,4$  ( $\text{CH}_3$ ), 24,43 ( $\text{CH}_2$ ), 40,20  $\text{CH}_2(\text{NH})$ , 60,62 ( $\text{CH}_2(\text{O})$ ), 112,13 (-C=), 114,55 (-CH=), 118,08 (q,  $^1J_{\text{CF}}=319,8$  HZ,  $-\text{CF}_3$ ), 119,52 (-C=), 122,17 (-CH=), 122,41 (-CH=), 124,70 (-C=), 127,34 (-CH=), 128,62 (-CH=), 129,21 (-C=), 129,68 (-CH=), 129,91 (-C=), 132,12 (-CH=), 134,69 (-C=), 146,03 (-C=), 161,24 (-CO(O)-), 163,57 (-CO(NH)-).

**Általános eljárás 5-bróm-3-{2-[(2-hidroxi-benzoil)amino]etil}-1H-indol-2-karbonsav etilészter (122) Suzuki kapcsolására (124).**

Egy 50 ml-es kétnyakú lombikba bemérem 0,25 g kiindulási anyagot (**122**) (0,58 mmol) és 30 ml DMF-ot. Hozzáadtam a szükséges fenilboronsavat (**11a-e**) (1,3 ekv.), a  $\text{PdCl}_2$ -ot (5,17 mg, 5 % mol), dppf-t (116,5 mg, 10% mol) és  $\text{K}_3\text{PO}_4$ -ot (0,25 g, 2 ekv.) 1 ml vízben oldva. Az elegyet Ar atmoszféra alatt refluxáltattam 10 órán keresztül. A reakció végén az elegyet  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottam, leszűrtem, bepároltam, majd oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -aceton 5 %.

**3-[2-(2-Hidroxi-benzoilamino)etil]-5-fenil-1H-indol-2-karbonsav etilészter (124a)**

**7a** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-[2-(2-Hidroxibenzoilamino)etil]-5-(metilfenil)-1H-indol-2-karbonsav etilészter (124b)**

**7b** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-[2-(2-Hidroxibenzoilamino)etil]-5-(fenoxifenil)-1H-indol-2-karbonsav etilészter (124c)**

**7c** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-[2-(2-Hidroxibenzoilamino)etil]-5-(bisz(trifluorometilfenil)-1H-indol-2-karbonsav etilészter (124d)**

**7d** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**3-[2-(2-Hidroxibenzoilamino)etil]-5-(3,5-difluorofenil)-1H-indol-2-karbonsav etilészter (124e)**

**7e** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry* 3, (4), 792-802, (2005)

**Nitrokinaldinok előállítása (135).**

10g (70 mmol) kinaldint (**136**) feloldottam 50 ml *cc.* kénsavban, majd hozzáadtam 7,07 g (70 mmol) KNO<sub>3</sub>-ot. A sötétvörös színű oldatot 80°C-on melegítettem 30 percig. Ezután jégre öntöttem, majd *cc.* NaOH oldattal a pH-t 3-ra állítottam. A kivált 8-nitrokinaldint leszűrtem, vízzel mostam. 6,6g (51%) vörösbarna, szilárd anyag. Op: 139°C (irod.: 139-141°C) R<sub>f</sub>=0,86 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>– MeOH 95:5)

Az anyalúg pH-ját 7-re állítottam, a kivált 5- és kevés 6-nitrokinaldin keverékét leszűrtem, vízzel mostam. 3,9g (30%) sárga, szilárd anyag. R<sub>f</sub>=0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>– MeOH 95:5)

### **5-Aminokinaldin előállítása (134a).**

0,2 g (1 mmol) 5- és 6-nitrokinaldinok (**135a, b**) keverékét feloldottam 12 ml EtOH-ban. Hozzáadtam egy spatulahegynyi 5%-os Pd/C katalizátort, majd becsepegtettem 130 µl hidrazin és 1 ml EtOH oldatát. Az elegyet egy órán át forraltam. Szűrés után az oldatot bepároltam, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97:3.

**5-Aminokinaldin (134a):** 130 mg (69%), világossárga, szilárd anyag. op: 104°C (irod.: 104-106°C) R<sub>f</sub>=0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH 95:5)

**6-Aminokinaldin (134b):** 26 mg (14%) R<sub>f</sub>=0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH 95:5)

### **Bisz(jódetil)amin előállítása (138).**

1 g (5,6 mmol) bisz(klóretil)amint (**59**) etilmetilketonban oldottam, és hozzáadtam 2,52 g (16,8 mmol) NaI-t. Az elegyet forraltam 30 órán át, majd az oldószert lepárolva a terméket izolálás nélkül használtam fel. R<sub>f</sub>=0,69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH 9:1)

### **Bisz(brómetil)amin\*HBr előállítása (137).**

8,4 g (80 mmol) dietanolamint (**50**) 46 ml 48%-os HBr-ban forraltam 2 órán keresztül, majd a keletkező vizet azeotróp formájában kidesztilláltam. (9 ml kidesztillálása, a fejhőmérséklet eközben 100°C-ról 120°C-ra emelkedik.) Ezt ötször ismételttem meg, minden esetben a desztillációt a 120°C-os fejhőmérséklet eléréséig végeztem. Az utolsó desztillációnál a maradék HBr zömét eltávolítottam, a reakcióelegyhez 20 ml acetont adtam, majd éjszakára hűtőszekrényben állni hagytam. Másnap a kivált kristályokat leszűrtem, acetonnal mostam. 11,8 g (47%) szürke, szilárd anyag.

### **Kinaldinszulfonsavak előállítása (140).**

3 g (21,0 mmol) kinaldint (**136**) 15 ml 30%-os óleumban oldottam, az elegyet 3 órán át 100°C-on kevertetem. Jégre öntés után az oldatot Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal semlegesítettem. A termékek elegyét kiszűrtem, MeOH-ból kétszeri átkristályosítás után tiszta formában megkaptam a kinaldin-8-szulfonsavat (**140d**). 0,97 g (21%) R<sub>f</sub>=0,46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH 8:2). Az anyalúgban maradt izomerkeveréket (**140a-d**) nem sikerült szétválasztanom.

### **Kinaldinszulfonsavak ömlesztése (139).**

1 g (4,5 mmol) kinaldinszulfonsavat (**140a-d**) 5 g KOH-dal ömlesztettem 2 órán keresztül (olajfürdő hőmérséklet: 250°C). Az elegyet 50 ml vízre öntöttem, a kivált csapadékot leszűrtem, az anyalúgot Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal semlegesítettem. Mindkét frakció hidroxikinaldin izomerek keverékét tartalmazta, ezeket oszlopkromatográfiával választottam el egymástól. Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99:1.

**5-Hidroxikinaldin (140a):** 10 mg (1,4%) op: 216°C (irod.: 227-229°C) R<sub>f</sub>=0,0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1)

**8-Hidroxikinaldin (140d):** 62 mg (8,7%) op: 68-70°C (irod.: 72-73°C) R<sub>f</sub>=0,75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1)

### **3-Acetaminofenol (142).**

10 g (91 mmol) 3-aminofenol (**141**) és 8 g (46 mmol) ZnO elegyéhez hozzáadtam 10 ml (92 mmol) ecetsavanhidridet. A mézgaszerű reakcióelegyet 10 percig kevertem, majd 50 ml acetonban felvettem. A csapadékot kiszűrtem, acetonnal 5x mostam. Az acetonos oldatot bepároltam, és 150 ml MeOH-ban feloldottam, hozzáadtam 30 ml tel. NaHCO<sub>3</sub>-oldatot. Az elegyet 1 órán keresztül forraltam, majd a metanolt lepároltam. A maradék vizes szuszpenzió pH-ját sósavval semlegesítettem, majd EtOAc-tal extraháltam. A szerves fázist Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, bepároltam. A nyersterméket CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (20:1) elegyből átkristályosítottam, a terméket szűrés után CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (20:1) elegyével mostam, amíg fehér színű nem lett. 11,5 g (83,6%), op.: 143°C (irod.: 142°C) R<sub>f</sub>=0,6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1)

### **N-(2,4-Dibróm-5-hidroxifenil)acetamid (144).**

10 g (66 mmol) acetaminofenolt (**142**) feloldottam 200 ml MeOH-ban és hozzáadtam 700 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t. Az oldathoz hozzáadagoltam 45,7 g (2 ekv., 132 mmol) benziltrimetilammónium klórbromátot (**143**) egy óra alatt, majd a reakcióelegyet 15 percig keverttem. Szükség esetén további reagenst adagoltam. Az oldószert lepároltam, a maradékot felvettem 500 ml vízben, éterrel 4x extraháltam. Bepárlás után a nyersterméket CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal mostam. Barnásfehér, szilárd anyag. 15g (73,5%), op.: 238°C (irod.: 237-238°C) R<sub>f</sub>=0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95:5)

### **5-Amino-2,4-dibrómfenol (145).**

15 g *N*-(2,4-Dibróm-5-hidroxifenil)acetamidot (**144**) 70 ml 30%-os HCl és 200 ml víz elegyében refluxáltattam 3 órán keresztül. A szuszpenziót NaOAc-tal semlegesítettem. A kivált terméket leszűrtem, Az anyalúgot EtOAc-tal extraháltam, szárítottam (MgSO<sub>4</sub>), bepároltam. Az egyesített termékeket vízzel mostam. 12,9 g (99%), R<sub>f</sub>=0,28 (hexán-aceton 10:4).

### **2-Metilkinolin-5-ol (139a).**

5g (18,7 mmol) 5-Amino-2,4-dibrómfenolt (**145**) 150 ml 30%-os sósavban forraltam, hozzáadtam 25 ml toluolt, majd 5 ml krotonaldehidet (**146**). Az elegyet 2 órán át refluxáltattam. A fekete reakcióelegyet toluollal 3x extraháltam. A savas fázishoz hozzáadtam 50 ml HBr-ot és 10 ml anilint. 8 Óra reflux után a reakcióelegyet *cc.* NaOH-oldattal pH=1-re állítottam, majd toluollal 3x extraháltam. Ezután a vizes fázis pH-ját 3-ra állítottam és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal 3x extraháltam. Az eddigi szerves fázisokat eldobtam, a vizes fázist 10%-os NaOH-oldattal semlegesítettem, majd EtOAc-tal extraháltam. A szerves fázist szárítottam (MgSO<sub>4</sub>), szűrtem, bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98:2. A terméket üvegszűrőn acetottal mostam. 1 g (33%) barnásfehér, szilárd anyag. R<sub>f</sub>= 0,43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1). Op: 226 °C (irod.: 226-229°C)

### **2-Metilkinolin-5-il trifluorometánszulfonát (7).**

2,3 g (14,4 mmol) 2-metilkinolin-5-ol (**139a**) és 5,9 ml (5 ekv., 72 mmol) piridin elegyét 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban feloldva 0 °C-ra hűtöttem. Ar atmoszféra alatt lassan becsepegtettem 3,8 ml (1,6 ekv., 23,04 mmol) trifluorometánszulfonsav anhidridet. Az elegyet szobahőfokon kevertetem 1 órát, majd vízre öntöttem (10 ml) és EtOAc-tal extraháltam. Szerves fázist szárítottam (MgSO<sub>4</sub>), szűrtem, bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán-aceton 10:1. 3,95 g (93,8%) sárga olaj. R<sub>f</sub>=0,42 (hexán-aceton 10:4).

### **Általános eljárás 2-metilkinolin-5-il trifluorometánszulfonát (7) és piperidin kapcsolására (7-12. Táblázat).**

M. Fekete, M. Törincsi, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**Általános eljárás 2-metilkinolin-5-il trifluorometánszulfonát (7) kapcsolására aminokkal (8a-i, 147)**

M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2-Metil-5-(piperazin-1-il)kinolin (9a)**

**3c** vegyület: M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2-Metil-5-(piperidin-1-il)kinolin (9b)**

**3b** vegyület: M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2-Metil-5-morfolinokinolin (9c)**

**3d** vegyület: M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2-Metil-5-(2,6-dimetilmorfolino)kinolin (9d)**

**3e** vegyület: M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2-Metil-5-(pirrolidin-1-il)kinolin (9f)**

**3a** vegyület: M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-2-(2-metilkinolin-5-il)-1H-benzo[c]azepin (9g)**

**7** vegyület: M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

**2-Metil-N-(piridin-2-il)kinolin-5-amin (149)**

**5** vegyület, M. Fekete, M. Törincki, L. Novák; *Central European Journal of Chemistry*, közlésre elfogadva

### ***N*-Jódszukcinimid előállítása (74c).**

10g (75 mmol) *N*-klórszukcinimidet feloldottam 130 ml acetonban. Hozzácepegettem 11,30g (75 mmol) NaI 30 ml acetonos oldatát. Szobahőmérsékleten kevertetem az elegyet 15 percig, miközben sárga színű csapadék vált ki. A csapadékot kiszűrtem, az oldatot bepároltam. Sárga színű, kristályos termék. 9,9 g (58%) op: 186°C (irod.: 187-190°C)  $R_f = 0,31$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – aceton 95:5)

### **Általános recept 15-brómvindolin és 15-jódvindolin előállítására (10b, c).**

3 g (6,57 mmol) vindolint (67) feloldottam 80 ml toluolban. Lassan hozzáadagoltam 1,1 eq *N*-brómszukcinimidet (7,23 mmol, 1,29 g) ill. *N*-jódszukcinimidet (7,23 mmol, 1,62 g). Szobahőmérsékleten kevertetem 5 órán keresztül, majd az elegyből fehér színű csapadék formájában kivált terméket leszűrtem. Az anyalúgot 20 ml 5 %-os NaHCO<sub>3</sub> oldattal extraháltam, majd 2 × 2 ml vízzel mostam. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, bepároltam. Az egyesített termékeket kevés, hideg DME-nal mostam.

### **15-Jódvindolin (10c):**

1c vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

### **10-Brómvindolin (10b):**

m = 3.5 g (90 %) fehér por. Op: 255 °C (irod.: 255°C)  $R_f = 0,57$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH 95:5)

### **Általános eljárás 15-brómvindolin (10b) kapcsolására fenilboronsavval (14. Táblázat).**

M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

### **Általános eljárás 15-jódvindolin (10c) kapcsolására fenilboronsavval (15. Táblázat).**

M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

### **Általános eljárás szubsztituált fenil-vindolinok (12a-i) előállítására.**

M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

### **15-Fenilvindolin (12a)**

3a vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

### **15-(4-Metilfenil)vindolin (12b)**

**3b** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

**15-(4-Fenoxifenil)vindolin (12e)**

**3c** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

**15-(3-Nitrofenil)vindolin (12f)**

**3d** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

**15-(Difluorofenil)vindolin (12g)**

**3e** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

**15-[3,5-Bisz(trifluorometil)fenil]vindolin (12h)**

**3f** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

**15-(Naft-1-il)vindolin (12d)**

**3g** vegyület: M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles*, 65, (1), 165-171, (2005)

**Megjegyzések:**

**12c**, **12i** és **152** vegyületeket nem sikerült tisztán izolálni, így ezekről pontos NMR-korrelációk nem készültek.



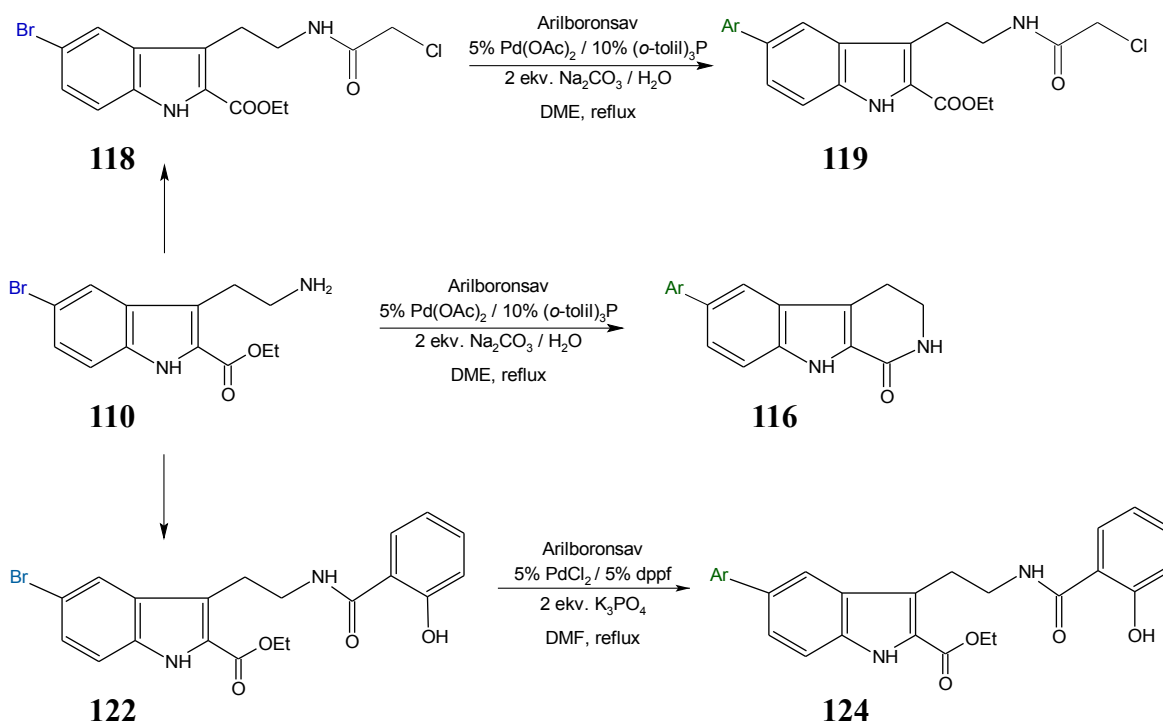
## ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkámat a Szerves Kémia Tanszék Alkaloidkémiai Kutatócsoportjába bekapcsolódva készítettem el. Kutatómunkám során három, kémiaailag különböző vegyületcsoporttal foglalkoztam, melyek várhatóan farmakológiai aktivitást mutatnak:

- indolvázias vegyületek, melyektől szerotonerg kötődést és jó barrier-átjutást vártunk
- kinolinvázias vegyületek, melyek szelektív szerotonerg aktivitást mutathatnak
- vindolinszármazékok, melyekről – a *Vinca* alkaloidokhoz hasonló – sejtszétválasztó hatást feltételeztünk.

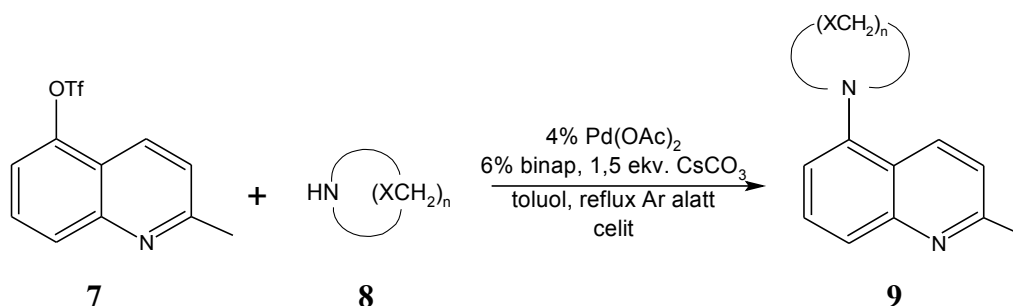
Szintetikus munkám során mindhárom vegyületcsoport esetében palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciókat alkalmaztam az alapvázak szubsztitúciójára. Feladatomból volt a reakciókörülmények – katalizátor, ligandum, oldószer és bázis – optimalizálása, valamint az új származékok szintézise.

Az 5-bróm-triptamin-2-karbonsav etilésztert (**110**) valamint *N*-acilezett származékait (**118**, **122**) fenilboronsavakkal szubsztituáltam. A Suzuki-reakció paramétereit 15 kísérletben optimalizáltam, majd előállítottam az aromás csoportokkal szubsztituált származékokat (**116**, **119**, **124**).



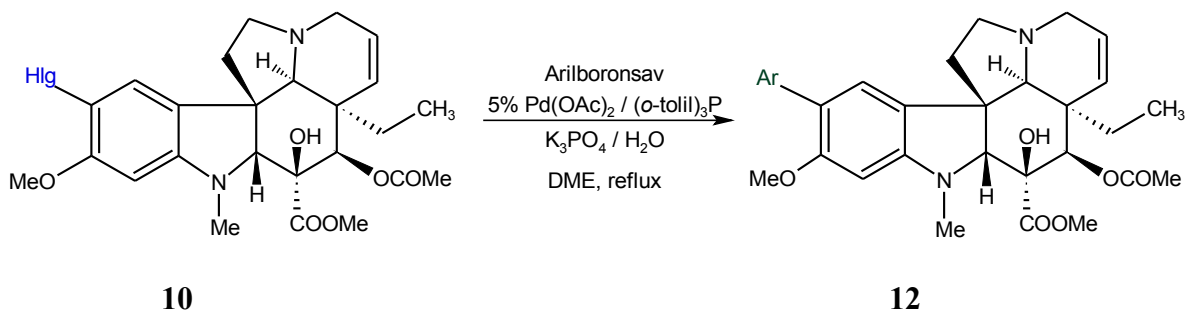
Ar: fenil, 4-metilfenil, 4-fenoxifenil, 3,5-bisz(trifluorometil)fenil, 2,5-difluorofenil.

Az *N*-(cikloalkil)aminokinaldinok szintéziséhez az 5-piperidinil-kinaldin (**9b**) előállítását Buchwald-reakcióval 16 kísérletben optimalizáltam. A megfelelő reakciókörülmények kiválasztása után a kinaldin-5-triflátot különböző ciklusos aminokkal reagáltattam.



**8:** piperazin, piperidin, morfolin, 2,6-dimetilmorfolin, pirrolidin, piridin-2-amin, 8-metoxibenzazepin.

A vindolin molekula 15-ös pozíciójának aromás csoportokkal való szubsztitúcióját a 15-halogénszármazékokból (**10**) kiindulva valósítottam meg. A 15-bróm- és jódvindolin Suzuki-reakcióját boronsavakkal összesen 17 kísérletben optimalizáltam, majd a kiválasztott reakciókörülmények alkalmazásával állítottam elő a különböző arilcsoportokkal szubsztituált származékokat.



Ar: fenil, 4-metilfenil, 3-nitrofenil, 4-fenoxifenil, 3,5-bisz(trifluorometil)fenil, 2,5-difluorofenil, naft-1-il.

Tapasztalataimat a palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciókról a következőképpen foglalnám össze:

A katalizátor-komplex szerkezetét már több esetben meghatározták, ám a szerkezet-aktivitás összefüggéseket még nem ismerjük. Hasonló molekulaszerkezet esetén sem garantálható, hogy a kiválasztott reakciókörülmények hasonlóan jó eredményre vezetnek,

előre jósolni nem lehet. Ezért érdemes, sőt, általában szükséges optimalizálást végezni lehetőségeinkhez mérten.

A várt eredményt nem feltétlenül egy új, méregdrága katalizátor, vagy foszfinligand fogja meghozni, az oldószer és a bázis megváltoztatása, a katalizátor : ligandum arány helyes megválasztása is lényeges javulást hozhat a termelésben.

A doktori munkám során született eredményeket három, nemzetközileg elfogadott folyóiratban publikáltuk.

## **IRODALOMJEGYZÉK**

- <sup>1</sup> T. Nogrady: „Medicinal Chemistry – a Biochemical Approach” Oxford University Press, **1985**, 174-182
- <sup>2</sup> *SCRIP, PJB* **1993**, 22, 1789
- <sup>3</sup> G. P. Moloney, A. D. Robertson, G. R. Martin, S. MacLennan, N. Mathews, S. Dodsworth, P. Y. Sang, C. Knight, R. Glen; *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2347
- <sup>4</sup> Wei Wang, Ch. Xiong, J. Yang, V. J. Hruby; *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 44, 7717
- <sup>5</sup> Orus, L.; Perez-Silanes, S.; Oficialdegui, A.-M.; Martinez-Esparza, J.; Del Castillo, J.-C.; Mourelle, M.; Langer, T.; Guccione, S.; Donzella, G.; Krovat, E. M.; Poptodorov, K.; Lasheras, B.; Ballaz, S.; Hervias, I.; Tordera, R.; Del Rio, J.; Monge, A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4128
- <sup>6</sup> Smid, P.; Coolen, H. K. A. C.; Keizer, H. G.; van Hes, R.; de Moes, J.-P.; den Hartog, A. P.; Stork, B.; Plekkenpol, R. H.; Niemann, L. C.; Stroomer, C. N. J.; Tulp, M. Th. M.; van Stuivenberg, H. H.; McCreary, A. C.; Hesselink, M. B.; Herremans, A. H. J.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.*, 48, **2005**, 6855-69
- <sup>7</sup> Nyiredi Szabolcs: Gyógynövénykutatás: a gyógyszerkutatás természetes része, *Magyar Tudomány*; **2002/12**
- <sup>8</sup> Hollós Sándor –Kiss Gabriella: Gyógyszertan, SOTE, **2003**.
- <sup>9</sup> Sporer, K. A.; *Drug Safety* **13**, **1995**, 94.
- <sup>10</sup> Lefebvre, H.; Compagnon, P.; Contesse, V.; Hamel, C.; Delame, C.; Thuillez, C.; Vaudry, H.; Kuhn, J. M.; *Endocrine Res.* **1996**, 22, 851.
- <sup>11</sup> C. D. R. Dunn: ” *SCRIP'S Serotonin Report*” *PJB*, **1991**, 1-6 .
- <sup>12</sup> P.J.Garratt, S.Travard, S.Vonhoff: *J. Med.Chem*, **1996**, 39, 1797 .
- <sup>13</sup> W. Benson, K. Van Charldrop, P. C. Gregory; *Europ. Pat. Appl.* 0525 584 A1, **1992**
- <sup>14</sup> Humán gyógyszerfejlesztés. Szerk: Dinya Elek. Medicina, **2006**
- <sup>15</sup> M. S. Kharsch, S. S. Kane, and H. C Brown: *J. Am. Chem.Soc.* **1940**, 62, 2242.
- <sup>16</sup> R.C.Elderfield, *Heterocyclic Compounds. John, Wiley and Son Inc.* **1952**, 3, 4.
- <sup>17</sup> Organic Chemistry, Oxford University Press, **2006**
- <sup>18</sup> F. R. Japp, F. Klingemann; *Berichte*, **1888**, 2, 549 .
- <sup>19</sup> W. C. Sumpter, and F. M. Miller, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience Publishers Inc. **1954**, 1 .
- <sup>20</sup> R. H. Manske, W. H. Perkin , and R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1927**, 1.
- <sup>21</sup> T. Wang, D. R. Magnin, L. G. Hamann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 6, 897-900
- <sup>22</sup> Manfred Hesse: Alkaloids. Nature's curse or blessing? WILEY-VCH, **2002**
- <sup>23</sup> <http://www.indmedplants-kr.org/>
- <sup>24</sup> Irving S. Johnson, Howard F. Wright, Gordon H. Svoboda and Janet Vlantis; *Cancer Research*, 20, 1016-1022, August 1, **1960**
- <sup>25</sup> M. A. Jordan, D. Thrower, L. Wilson; *Cancer Research*, **1991**, 51, 2212-2222.

- <sup>26</sup> Florenz Sasse and Dirk Menche; *Nature Chemical Biology* 3, **2007**, 87-89
- <sup>27</sup> Gorka-Kereskényi A., Szabó L., Hazai L., Lengyel M., Szántay Cs. Jr., Sánta Zs., Kalaus Gy., Szántay Cs.; *Heterocycles*, **2007**, 71, 1553
- <sup>28</sup> Gorka-Kereskényi Á., Hazai L., Szabó L., Szántay Cs.: nem közölt eredmények
- <sup>29</sup> Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses Via Boranes., Suzuki Coupling*. Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, Wisconsin, **2003**.
- <sup>30</sup> N. Miyaura; A. Suzuki; *Synth Commun.* **1981**, 11, 513.
- <sup>31</sup> S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6095.
- <sup>32</sup> A. O. Aliprantis, J. W. Canary; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985
- <sup>33</sup> R. Köster in *Methoden der Organischen Chemie*, B, XIII/3c; G. Thieme Ver.: Stuttgart, **1984**; 215. O.
- <sup>34</sup> Tatsuo Ishiyama, Miki Murata, Norio Miyaura; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508.
- <sup>35</sup> Tatsuo Ishiyama, Yoshiya Itoh, Takahiro Kitano and Norio Miyaura; *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 19, 3447.
- <sup>36</sup> André Giroux, Yongxin Han, Petpiboon Prasit *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 22, 3841.
- <sup>37</sup> Q. Zheng ; Y. Yang ; Martin A. R.. *Heterocycles* **1994**, 37, 1761.
- <sup>38</sup> B. Malapel-Andrieu; J.-Y. Merour; *Tetrahedron* **1998**, 54, 11079.
- <sup>39</sup> H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen, T. Fukuyama; *Synthesis* **2000**, 429.
- <sup>40</sup> Thomas I. Wallow, Bruce M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034.
- <sup>41</sup> A. Guram, R. Rennels, S. L. Buchwald; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 12, 1348
- <sup>42</sup> Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1264-67
- <sup>43</sup> Jens Åhman and Stephen L. Buchwald; *Tet. Lett.* **1997**, 38, 36, 6363-6366
- <sup>44</sup> Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 30, 7215-17
- <sup>45</sup> Driver, M. S.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217-18
- <sup>46</sup> Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158-1174
- <sup>47</sup> Phosphorous Ligands and Compounds, Sterm Chemicals Inc., **2006**
- <sup>48</sup> Cs. Szántay, L. Szabó, and Gy. Kalaus: *Synthesis* **1974**, 345.
- <sup>49</sup> Ph. D. Thesis, Michel Hanania, BME Szerves Kémia Tanszék, **1998**
- <sup>50</sup> Yasuyoshi Miki, Hideaki Shirokoshi, Mikito Asai, Yoshiyuki Aoki, Hana Matsukida; *Heterocycles*, **2003**, 60, 9, 2095.
- <sup>51</sup> U. Jordis, F. Sauter, M. Rudolf, Gan Cai; *Monatshefte für Chemie* 119, 1988, 761-80

- <sup>52</sup> Richard A. Glennon, R. M. Slusher, Robert A. Lyon, Milt Titeler, J. D. McKenney; *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 11, 2375-80
- <sup>53</sup> Martinez-Esparza, J.; Oficialdegui, A.-M.; Perez-Silanes, S.; Heras, B.; Orus, L.; Palop, J.-A.; Lasheras, B.; Roca, J.; Mourelle, M.; Bosch, A.; Del Castillo, J.-C.; Tordera, R.; Del Rio, J.; Monge, A; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3, 418-28
- <sup>54</sup> B. Bertani, M. Borriello, A. Bozzoli, S. M. Bromidge, E. Granci, C. Leslie, H. Serafinowska, L. Stasi, A. Vong, V. Zucchelli; *PCT Int. Appl.* **2004**, WO 2004046124
- <sup>55</sup> J. Happ; *Chem. Ber.* **1884**, 1699
- <sup>56</sup> N. Grier, N. J. Englewood; Patent, **1954**, US 2689850
- <sup>57</sup> M. H. Sarvari, H. Sharghi, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10903-10907
- <sup>58</sup> S. Kajigaeshi, et al., *Bull. Chem. Soc. JPN.*, **1988**, 61, 2681-2683
- <sup>59</sup> Han J. C., Dae Y. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9202-9203
- <sup>60</sup> M. Matsugi, F. Tabusa, J. Minamikawa *Tet. Lett.* **2000**, 41, 8523-8525
- <sup>61</sup> Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 15, 5575
- <sup>62</sup> Michaelis and Becker; *Berichte* **1880**, 13, 58
- <sup>63</sup> Sherry R. Chemler, Dirk Trauner, Samuel J. Danishefsky; Review; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544